

THESIS

MUNICH

1969

**Elektroencephalogramm
und hypoglykämische
Encephalopathie**

Periodometrische und
elektroencephalographische
Untersuchungen zur diagnostischen
Verwertbarkeit der
tolbutamidinduzierten Hypoglykämie

PETER HOLZER

1969

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Dr. Gustav Bodechtel

Elektroencephalogramm und hypoglykämische Encephalopathie

Periodometrische und elektroencephalographische
Untersuchungen zur diagnostischen Verwertbarkeit
der tolbutamidinduzierten Hypoglykämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Holzer
aus
München

Februar 1969

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. MITTELBACH

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL

Dekan: Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 2. 1969

M E I N E N E L T E R N



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODODIK	2
1. Tolbutamidtest mit EEG-Schreibung	2
2. Intervallanalyse des EEG	3
a. Methodik	3
b. Voruntersuchungen	6
c. Ergebnisse	13
C. HYPOGLYKAMIE	14
I. Allgemeine Vorbemerkungen	14
1. Gehirnstoffwechsel	14
2. Pathologische Anatomie	18
3. Klinik	22
4. Elektroencephalographische Befunde	28
II. Anfallsprovokation durch induzierte Hypoglykämie	30
1. Literatur	30
a. Epilepsie	30
b. Primärer Hyperinsulinismus	34
2. Eigene Untersuchungen	39
a. Befunde bei Epileptikern	45
b. Befunde bei Patienten mit Inselzelltumoren	47
c. Kontrollgruppe von Normalpersonen mit gleichzeitiger Intervallanalyse	61
3. Diskussion der Ergebnisse	66
III. Cerebrale Herdsymptome während Hypoglykämien	68
1. Literatur	68
2. Eigene Beobachtungen	71
3. Ergebnisse	74
D. ZUSAMMENFASSUNG	78
LITERATURVERZEICHNIS	80
LEBENS LAUF	87

A. EINLEITUNG

Die Hypoglykämie - spontan oder induziert - kann neben vielfältigen psychischen und physischen Symptomen Krampfanfälle auslösen. Diese Beobachtung nach der Entdeckung des Insulins ließ an einen kausalen Zusammenhang zwischen Kohlehydratstoffwechsel und epileptischen Anfallsleiden denken, der jedoch im Widerspruch zu der normalen Stoffwechsellage dieser Kranken stand. Hyperglykämie brachte außerdem keine Besserung des Leidens. Festgehalten wurde an dem Gedanken, Krämpfe durch induzierte Hypoglykämie zu provozieren. Die Einführung des Elektroencephalogramms durch Hans BERGER brachte die Möglichkeit, mit der gleichzeitigen Registrierung der Hirnstromkurve cerebrale Veränderungen und somit auch die für die Epilepsie typischen Anfallsmuster früher erfassen zu können, als dies allein durch Beobachtung des klinischen Bildes möglich ist.

Die Applikation von Sulfonylharnstoffen erwies sich als günstige Methode zur Erzeugung hypoglykämischer Zustände. Der Tolbutamidtest unter gleichzeitiger EEG Ableitung wurde nun zur Sicherung der Diagnose von Anfallsleiden verwendet.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Verwertbarkeit des EEG's während tolbutamidinduzierter Hypoglykämie für die Diagnostik zu untersuchen:

- zur Provokation der für Epilepsie "typischen" Wellenformen
- zur Differenzialdiagnose der Krampfanfälle bei Epilepsie und organischem Hyperinsulinismus
- zur Erkennung cerebraler Herdsymptome

Verschiedene Methoden technischer Auswertehilfen für das EEG sind bereits beschrieben worden, konnten sich aber im klinischen Gebrauch nicht durchsetzen. Eine Neuentwicklung, die elektronische Intervallanalyse, soll in diesem Rahmen für die klinische Anwendung untersucht werden. Es besteht die Frage, inwieweit die maschinelle Auswertung von Spontan-EEG's und von den Ableitungen während Hyperventilation und induzierter Hypoglykämie in der Routinearbeit des EEG-Labors die optische Auswertung des Erfahrenen ersetzen oder unterstützen kann.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Tolbutamidtest mit EEG-Schreibung

Der Tolbutamidtest mit gleichzeitiger EEG-Schreibung wurde morgens durchgeführt, die Patienten waren zu Beginn des Versuches etwa 12 Stunden nüchtern.

Das EEG wurde mit einem 16-fach direkt schreibenden Gerät der Firma Schwarzer abgeleitet. Die Z-Elektroden wurden nach dem Positionsschema von Jasper mittels einer Elektrodenhaube vom Typ EDISWAN auf dem Kopf befestigt. Die Patienten wurden während der Ableitung wachgehalten. Die Papiergeschwindigkeit betrug 30mm/sec, bei Ableitungen mit Frequenzanalyse 15 mm/sec.

Die Ableitung eines Spontan-EEG's erfolgte am Vortag. Am Versuchstag wurde ein weiteres Spontan-EEG mit dreiminütiger Hyperventilation geschrieben. Nach Abnahme des Nüchternblutzuckers wurde eine Dauerkanüle gelegt und Tolbutamid (Rastinon^R) in einer Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht appliziert. Nun wurde für 45 - 60 Minuten das EEG abgeleitet, nur unterbrochen von Blutzuckerentnahmen im Abstand von 10 Minuten bei Patienten mit Krampfleiden, bei einer Kontrollgruppe gesunder Probanden im Abstand von 15 Minuten. Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN durchgeführt. Bei den Patienten mit Verdacht auf organischen Hyperinsulinismus wurde die wahre Glucose enzymatisch bestimmt und gleichzeitig mit dem Blutzucker das Seruminsulin gemessen. 20 Min. nach der Tolbutamidinjektion wurden die Patienten wieder veranlaßt, 3 Min. zu hyperventilieren.

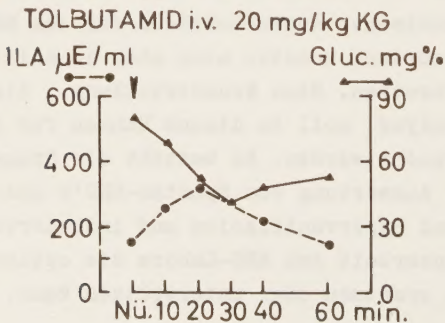


Abb. 1 zeigt Blutzucker- und Seruminsulinspiegel nach Tolbutamidinjektion bei Normalpersonen.

2. Intervallanalyse

a. Methodik

Die Auswertung der Hirnstromkurve erfolgt durch das Auge, das zunächst die Gesamtheit eines Musters erfaßt. Eine einfache und vollständige Beschreibung ist nicht möglich. Ein Behelf ist das Auszählen der Frequenzen und Messen der Amplituden. Diese Methode ist nicht objektivierbar und hängt größtenteils von der Erfahrung des Auswertenden ab.

Einer der wichtigsten Fortschritte in der Elektroencephalographie ist die Erkenntnis, daß die in einer Kurve enthaltenen Informationen einer quantitativen oder numerischen Auswertung zugänglich sind. Die Anwendung elektronischer Mittel soll die EEG-Auswertung vereinfachen bzw. übersichtlicher gestalten.

Eine ausführliche Beschreibung der verschiedenen Analysemethoden liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit. Eine Übersicht ist bei KOZHEVNIKOV zu finden. Hier die wichtigsten (KUGLER):

Bei den Automatischen Frequenzanalysatoren zeichnet der Schreiber in festgelegten oder wählbaren Intervallen Ausschläge, die dem Gehalt der EEG-Kurve an bestimmten Wellen (Amplitude x Dauer) proportional sind.

Der Amplitudenintegrator verfolgt die Spannungsproduktion über längere Zeiträume.

Der Intervallanalysator, auf dessen Prinzip auch der hier verwendete Apparat beruht, benützt die Bestimmung des Abstandes der aufsteigenden Wellenschenkel in bestimmten Potentialniveaus zur numerischen Auswertung der Kurve. Hier ist auch die Bewertung des aperiodischen Kurvenverlaufs berücksichtigt.

Der 1/4-Kanal-Intervallanalysator von Schwarzer übernimmt die Aufgabe, die bei der normalen EEG Registrierung auf der x-Achse (Zeitachse) erscheinende Frequenz der einzelnen Wellenzüge in die y-Achse (Amplitudenachse) umzusetzen. Die Zeiträume, die jeweils einer vollen Schwingung entsprechen, werden elektronisch gemessen und in einen kurzen Impuls umgesetzt, dessen Höhe sich im umgekehrten Verhältnis zum gemessenen

Zeitraum ($1/T$) ändert (Abb. 2). Ein kleiner Impuls bedeutet also eine niedrige Frequenz, ein größerer Impuls eine höhere Frequenz. Die Meßimpulse erscheinen nach Ablauf des jeweiligen Meßzeitraumes und werden simultan zur auslösenden Schwingung auf einer zweiten Schreibspur aufgezeichnet, so daß jeder Meßimpuls der gemessenen Schwingung zugeordnet werden kann.

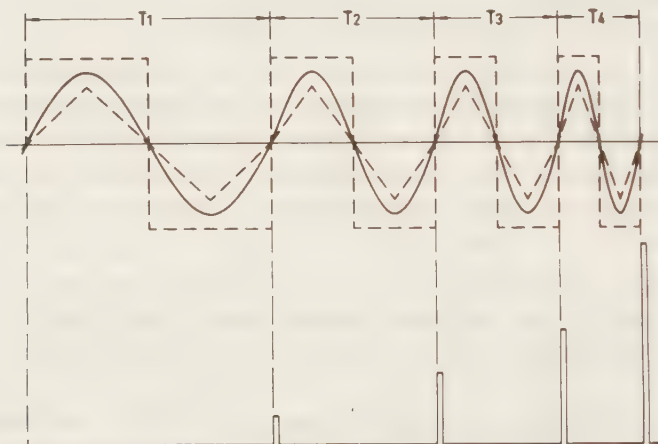


Abb. 2

Die dem EEG Gerät entnommenen Signale gelangen nach weiterer Verstärkung gleichzeitig auf vier Analyse-Kanäle. Jeder dieser Analyse-Kanäle enthält eine Zeitmeßanordnung mit vorgeschaltetem Breitbandfilter. Die Auslösung der Zeitmeßanordnung erfolgt durch Steuersignale, die aus vorgefilterten Signalen in der Weise gewonnen werden, daß bei dem Durchtreten eines solchen Signals durch die Nulllinie in positiver Richtung der Auslösemechanismus schaltet. Der Auslösepegel ist regelbar. In unserem Fall lag die Auslöseschwelle bei etwa 2 mm, das entspricht einer Spannung von $14 \mu\text{V}$. Dies ist die höchste Empfindlichkeitsstufe.

Die im EEG enthaltenen Frequenzanteile werden zur übersichtlicheren Darstellung in die klassischen EEG-Bereiche, den Alpha-, Beta-, Theta- und Delta-Bereich aufgeteilt. Die

einzelnen Frequenzen sind folgendermaßen zugeordnet:

Beta-Bereich	12	16	20	24	28	32
Alpha-Bereich	6	8	10	12	14	16
Theta-Bereich	3	4	5	6	7	8
Delta-Bereich	1,5	2	2,5	3	3,5	4 Hertz

Auf der 5. und 6. Schreibspur registrieren Zähleinheiten die in die zwei jeweils gewünschten Bereiche fallenden Meßimpulse. Jede registrierte Treppenstufe entspricht einem Meßimpuls. Der Zähler ist als Ringzähler aufgebaut, jeweils der zehnte Impuls führt den Zähler auf Null zurück. Bei Ausbleiben der Meßimpulse, z.B. infolge Alpha-Blockade, bleibt der Zähler in der letzten Zählstellung stehen, und zwar über einen beliebig langen Zeitraum. Schließlich sind diese Zähleinheiten auch dafür eingerichtet, durch Einstellung einer unteren und einer oberen Auslösegrenze nur Meßimpulse eines bestimmten Ausschnittes aus dem Teilbereich zu zählen, so daß auch innerhalb eines Teilbereiches eine noch engere Klassifizierung nach der Frequenz möglich ist.

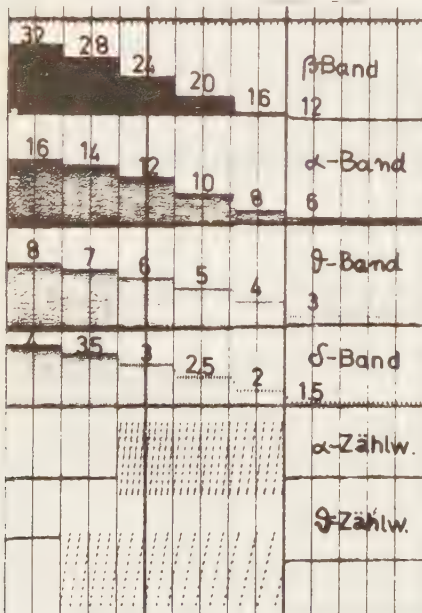


Abb. 3
Eichtreppe und Ring-
zähler des Intervall-
analysators.

Wir wählten für die Zählung des Alpha-Bandes den Frequenzbereich von 8 - 12 Hertz, für die Zählung des Theta-Bandes den von 4 - 7 Hertz (Abb. 3). Das Beta- und Delta-Band wurden nicht gezählt.

Analysiert wurde der Kanal 16 bei Ableitung 6 - 10 (rechts) oder 5 - 9 (links). Die Elektroden 5 und 6 liegen zentral, die Elektroden 9 und 10 okzipital. Ausgezählt wurde bei regelmäßigem EEG eine Minute, bei unregelmäßigen oder pathologischen EEG's zwei Minuten.

b. Voruntersuchungen

Ableitung in Ruhe

250 Personen, die zum normalen Patientengut des EEG-Labors gehörten, wurden einer Routine-EEG-Untersuchung mit anschließender Intervallanalyse unterzogen. Es wurden jeweils eine oder bei unregelmäßigen Kurven zwei Minuten ausgezählt. Das Verhältnis der aufgetretenen Alpha-Wellen im Frequenzbereich von 8 - 10 c/s zu den Theta-Wellen im Bereich von 4 - 7 c/s wurde als Alpha/Theta-Index bezeichnet.

113 EEG-Kurven wurden als normal beurteilt

Index: 2,04 und höher (Abb. 4)

55 Kurven waren "unregelmäßig, nicht sicher pathologisch"

Index: 1,09 - 3,1 (Abb. 5)

33 Kurven waren "leicht allgemeinverändert"

Index: 0,65 - 1,90

16 Kurven waren "mittelgradig allgemeinverändert"

Index: 0,3 - 1,18 (Abb. 6)

5 Kurven waren "schwer allgemeinverändert"

Index: 0,16 - 0,67

Zwei Gruppen von Kurvenbildern lassen sich nicht in diese Reihe des absteigenden Alpha/Theta-Index mit zunehmender Veränderung in Richtung des Pathologischen einordnen.

Es sind dies:

24 Kurven flacher Normal-EEG's, deren geringe Amplitude nicht dazu ausreicht, die Auslöseschwelle des Frequenzanalysators zu erreichen. So ergibt sich ein

Index: 0,12 - 1,74 (Abb. 7)

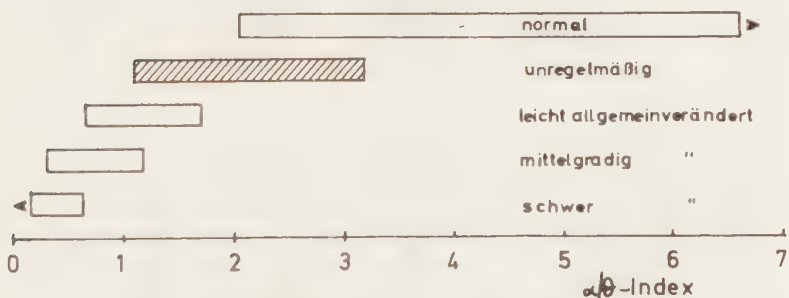
ein Bereich, dem eigentlich die leicht bis schwer allgemeinveränderten EEG's zugehören, obwohl es sich hier um völlig normale, aber flache EEG's handelt.

- 4 Kurven mit verlangsamtem Alpha-Rhythmus, d.h. der regelmäßige Grundrhythmus liegt bei 6 - 7 c/s und wird so im Theta-Band registriert. Entsprechend beträgt der Index: 0,2 - 0,8 (Abb. 8)

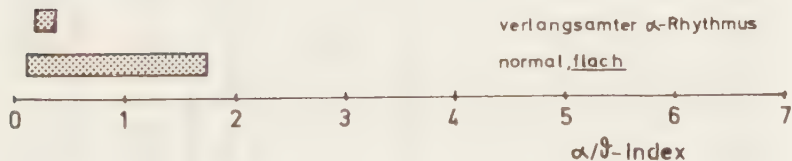
Alpha / Theta -index bei 250 Intervallanalysen

Alpha-Bereich: 8 - 12 c/s

Theta-Bereich: 4 - 7 c/s



Für die Intervallanalyse nicht verwertbare
Ableitungen



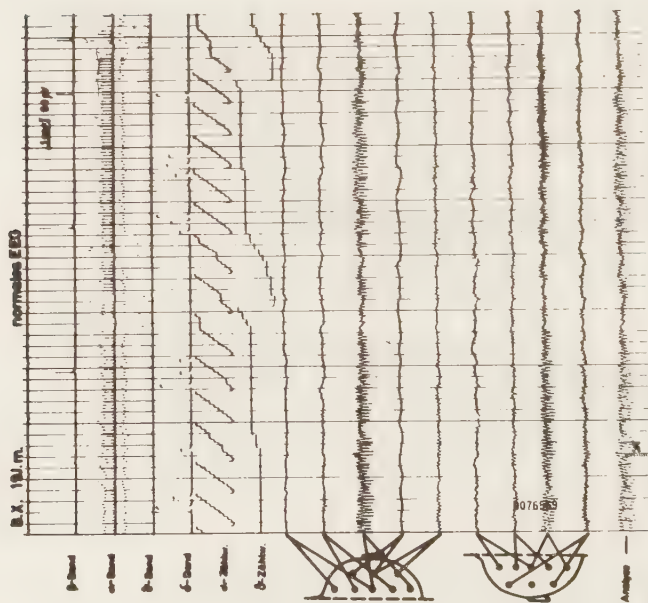


Abb. 4. Intervallanalyse eines Normalen EEG's. Alpha/Theta-Index: 7,3

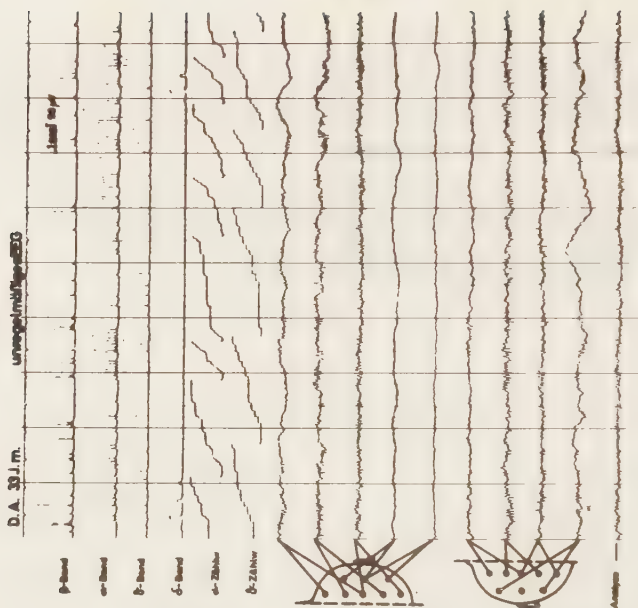


Abb. 5. Intervallanalyse eines unregelmäßigen EEG's. Alpha/Theta-Index: 1,48

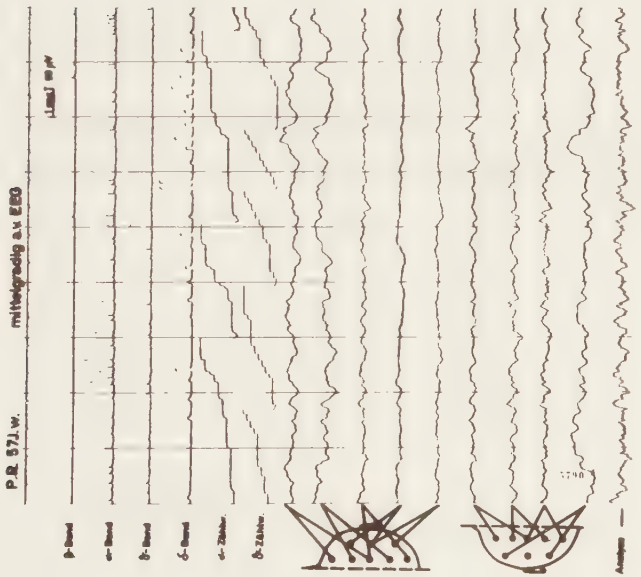


Abb. 6. Intervallanalyse eines mittelgradig allgemeinveränderten EEG's. Alpha/Theta-Index: 0,66

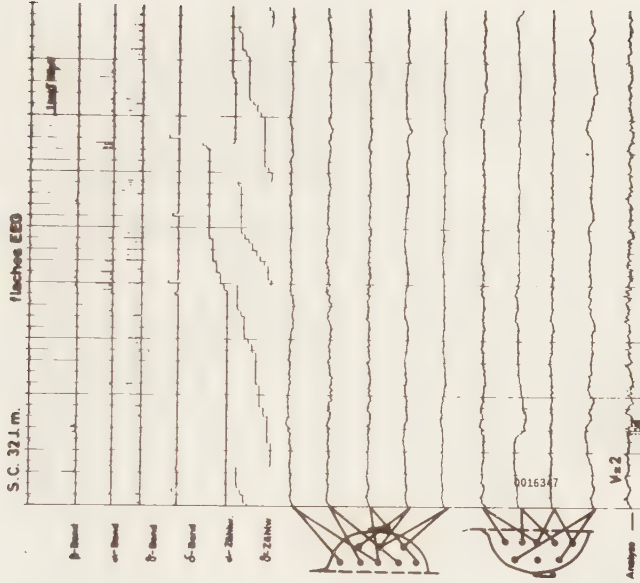


Abb. 7. Intervallanalyse eines flachen EEG's. Analysekanal bereits auf $V = 2$ verstärkt. Alpha/Theta-Index: 0,26

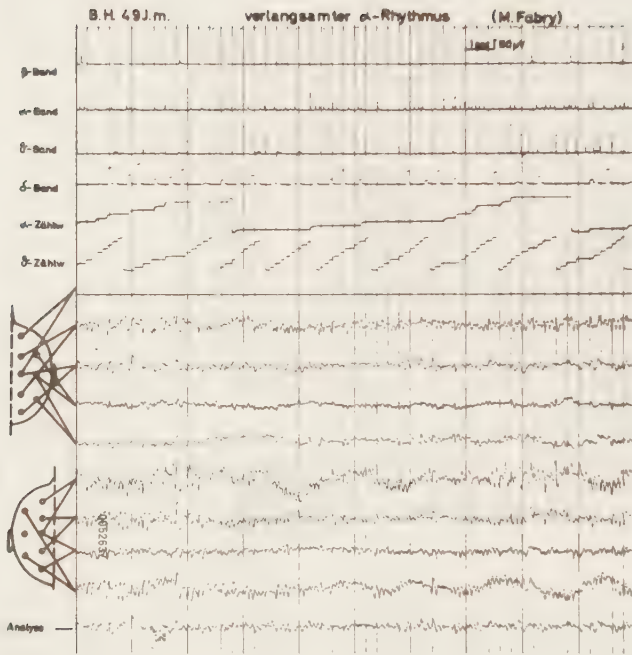


Abb. 8
Intervallanalyse eines unter 8 c/s verlangsamen
Alpha-Rhythmus.
Alpha/Theta-Index: 0,21

Ableitung in Hyperventilation.

Bei einer Gruppe von 25 Probanden, 11 männlichen und 14 weiblichen im Alter von 16 - 65 Jahren wurde das EEG während 3 minutiger Hyperventilation intervallanalytisch ausgewertet. Die Probanden zeigten alle normale Spontanableitungen (Alpha-Theta-Index über 2,0)

Alpha/Theta-Index

Name	Alter	Geschl.	Spontan	1 min.HV	3 min.HV
F.F.	18 J.	w	3,00	3,30	2,61
S.E.	65 J.	w	2,39	3,00	2,61
K.J.	56 J.	m	2,42	2,52	2,60
J.H.	23 J.	w	2,25	2,37	2,50
F.L.	16 J.	w	2,38	2,63	3,02
M.R.	30 J.	m	3,75	3,97	2,05
R.R.	42 J.	w	3,10	3,52	3,02
S.A.	45 J.	w	2,06	1,93	2,15
P.D.	28 J.	w	4,10	3,40	3,00
W.E.	26 J.	w	2,75	2,60	2,94
K.G.	33 J.	w	4,26	3,36	3,25
F.W.	35 J.	m	2,34	2,60	2,94
P.H.	55 J.	m	3,54	3,10	3,57
L.G.	28 J.	w	2,60	5,60	9,10
S.H.	25 J.	m	2,67	3,10	2,74
S.M.	40 J.	w	6,00	4,13	5,20
B.H.	25 J.	m	3,80	4,00	3,36
O.C.	22 J.	w	3,15	2,30	2,57
G.H.	26 J.	w	4,55	5,00	3,15
V.M.	30 J.	m	2,73	2,74	2,86
A.H.	38 J.	m	5,35	6,80	6,50
H.D.	26 J.	w	3,80	4,00	4,10
K.J.	56 J.	m	4,95	4,35	3,54
R.P.	26 J.	m	2,50	3,49	3,55
W.J.	36 J.	m	4,10	3,95	3,20

Hyperventilation von Probanden mit normalem Spontan-EEG

Ergebnisse:

- Bei 13 Probanden wurde der Grundrhythmus durch die Hyperventilation aktiviert, d. h. der Alpha/Theta-Index lag in der 3. Minute höher als in der 1. Minute.
- Bei 12 Probanden verringerten sich von der 1. zur 3. Minute die Frequenzen des Alpha-Bands zugunsten derer des Theta-Bands, d. h. der Alpha/Theta-Index lag in der 3. Minute niedriger als in der 1. Minute.

Es kam in keinem Fall zum Absinken auf Indexwerte unter 2,0, im Gegensatz zu den Hyperventilationsergebnissen unter Rastinon (s. u.)

Bemerkenswert ist folgende Beobachtung:

- Liegt der Alpha/Theta-Index in der ersten Minute der Hyperventilation unter 3,0, so steigt er bis zur 3. Minute meist an (8 Fälle).
- Liegt der Index in der 1. Minute über 3,0, so sinkt er bis zur 3. Minute der Hyperventilation meist ab (14 Fälle).

Das mag damit zusammenhängen, daß bei niedrigen Index-Ausgangswerten der Grundrhythmus durch die Hyperventilation regelmäßiger wird, sich besser ausprägt und so mehr Frequenzen in den Bereich des Alpha-Bandes kommen und dort gezählt werden. Bei einem hohen Ausgangsindex in der ersten Minute, der ja einen "klassisch" ausgeprägten Alpha-Rhythmus ausdrückt, kommt dagegen das Erscheinen langsamerer Formationen durch die leichte Störbarkeit des so regelmäßigen Grundrhythmus in der Intervallanalyse besser zum Ausdruck.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, daß bei der Hyperventilation das Vermögen und die freiwillige Mitarbeit der Patienten eine wesentliche Rolle spielen.

c. Ergebnisse der intervallanalytischen Untersuchungen

Die intervallanalytische Auswertung von 250 EEG's zeigt folgende Resultate:

Die Indexwerte der Normal-EEG's liegen deutlich abgegrenzt von denen der leicht bis schwer allgemeinveränderten Ableitungen, die sich teilweise überschneiden. Die Grenze liegt etwa bei 2,0.

Zwischen diesen beiden Gruppen liegt der Bereich der unregelmäßigen EEG's, Kurven, die bei einmaliger Ableitung nicht eindeutig als normal oder pathologisch klassifiziert werden konnten.

Zum Beispiel lag das EEG eines Patienten mit Nebenniereninsuffizienz nach dem ersten Befund in dieser Gruppe und gab so den ersten Hinweis auf eine Encephalopathie. Bei Substitution wurde die Ableitung regelmäßig. Dieser Bereich bedürfte einer weiteren Aufschlüsselung. Es ist die Frage, wie weit der prozentuale Anteil der Theta-Frequenzen noch normal oder schon als pathologisch anzusehen ist.

Die Gruppe der flachen Normal-EEG's und die Kurven mit verlangsamttem Alpha-Rhythmus sind, wie oben angegeben, aus technischen Gründen für die Intervallanalyse nicht geeignet..

Bei der Hyperventilationsanalyse von 25 EEG's ergaben sich von der 1. bis zur 3. Hyperventilationsminute bei 13 Probanden steigende und in 12 Fällen fallende Indexwerte. Interessant ist der Vergleich zu den Ergebnissen in Hypoglykämie (s.S.61).

Beim Vergleich von optischer und periodometrischer Auswertung überrascht der relativ hohe Anteil der Frequenzen des Theta-Bandes bei der Intervallanalyse: der Bereich für Norm-EEG's beginnt bei einem Frequenzverhältnis $\text{Alpha} : \text{Theta} = 2 : 1$. Ein "klassisch" ausgeprägter Grundrhythmus zeigt immer noch ein Verhältnis $4 : 1$ bis $6 : 1$. Dies erklärt sich aus der von uns gewählten hohen Auslöseempfindlichkeit. Es werden so nicht nur die auch optisch imponierenden Theta-Frequenzen, sondern auch kleinste, in andere Wellen einstreuende Frequenzen in diesem Bereich gezählt. Vielleicht liegt hier, in der präzisen Registrierung aller Frequenzanteile der Vorteil der periodometrischen Auswertung.

C. HYPOGLYKÄMIE

I. Allgemeine Vorbemerkungen

1. Gehirnstoffwechsel

Die Nervenzellen des Gehirns sind die empfindlichsten Indikatoren für Schwankungen im Gesamtstoffwechsel des Körpers. Als erste sind sie nach Eintritt des Todes irreversibel geschädigt, schon bei geringfügig gestörter Nährstoffzufuhr kommt es rasch zu manifesten, klinischen Symptomen. Dies erklärt sich aus dem enormen Anteil des Gehirns am Gesamtstoffwechsel: der Sauerstoffanteil beträgt 18 % (graue Substanz : weißer Substanz = 9 : 1) und von 2500 täglich zugeführten Kalorien werden allein 400 für Nervenzellen verbraucht (OPITZ).

Drei Faktoren sind für den Gehirnstoffwechsel bestimmend:

1. Das Nahrungsstoff-Angebot im Blut
2. Die cerebrale arterio-venöse Differenz
3. Die Größe des Blutstroms durch das Gehirn/min.

Welche Nahrungsstoffe kommen für das Gehirn in Frage?

Messungen von exzidiertem Cerebralgewebe im Warburg'schen Respirometer, wobei dem in Flüssigkeit suspendierten Gewebe verschiedene Kohlehydrate und andere Stoffe zugegeben wurden, haben durch die Bestimmung des Gasaustauschs gezeigt, welche Stoffe in vitro den Gehirnmotabolismus unterhalten können:

Bei den Kohlehydraten ist Glucose die wirksamste Substanz. Es folgen mit absteigender Effektivität Fructose, Mannose, Galaktose, Hexosed- und Monophosphat. Pentosen erweisen sich als unwirksam.

Von den Nicht-Kohlehydraten zeigt Lactat und Pyruvat in vitro einen ebenso hohen O_2 Verbrauch wie Glucose. Obwohl das Gehirn hauptsächlich aus Lipoidstoffen besteht, kann die Fettoxydation im Gehirn nicht nachgewiesen werden. Auch Fettsäuren und Ketonkörper werden nicht oxydiert (HIMWICH).

Die Messung der arterio-venösen Aminosäuredifferenz pro 100 g Hirngewebe hat jedoch gezeigt, daß in der Hypoglykämie die Utilisationsrate der freien Aminosäuren wesentlich er-

hört ist(KNAUFF). Bei einem Patienten in Hypoglykämie ist z. B. bei einem Blutzucker von 28 mg % die Glutaminutilisation 0,29 mg pro 100 g Hirngewebe. Nach Glucosezufuhr und einem Anstieg des Blutzuckers auf 226 mg % wird sie auf 0,13 mg pro 100 g Hirngewebe reduziert. Bei vermehrter Ganglienzell-tätigkeit im Krampf stammt die zusätzlich benötigte Energie sogar regelmäßig aus Nicht-Kohlehydraten. In der Erholungsphase werden diese wieder durch Glucose ersetzt. Im Insulinkoma fällt der normalerweise im Gehirn konstante Bestand der meisten freien Aminosäuren ab, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß.

In Perfusionsversuchen mit radioaktiver Glucose konnten GEIGER et al. zeigen, daß die im hirnvenösen Blut abgegebene Kohlensäure nur zu 30 % mit C^{14} markiert war, d. h. daß neben dem oxydativen und glycolytischen Abbau von Glucose auch Nicht-Kohlehydrate verbrannt werden. Außerdem wird ein wechselnder Anteil von aufgenommener Glucose zur Synthese von Aminosäuren und Proteinen im Hirngewebe verwendet.

Beim Gehirn in situ ist die cerebrale arterio-venöse Differenz bestimmbar durch Entnahme von Arterien- und Jugularvenenblut, ein Maß für den Stoffwechselumsatz. Wenn Glucose der entscheidende Nahrungsstoff für das Gehirn ist, muß mit dem Abfall des Blutzucker-Spiegels eine starke Reduzierung des Gehirnmetabolismus einnengen. Bei konstantem Gehirnstoffwechsel sind die beiden Faktoren - die cerebrale arterio-venöse Differenz und die Größe des Blutstroms durch das Gehirn/Minute zueinander umgekehrt proportional.

Experimentell bestätigt sich, daß sich bei konstantem Blutfluß mit dem Abfall des Blutzuckers die cerebrale arterio-venöse Differenz vermindert.

Beispiel:

Bei Abfall des Blutzuckers von 89 mg/100 ml auf 25 mg / 100 ml vermindert sich die arterio-venöse Differenz von 7,0 Vol % auf 4,4 Vol %.

Durch Glucosegaben können die Ausgangswerte schnell wieder erreicht werden. Andere Nahrungsstoffe sind dabei weit

weniger effektiv: mit Lactat und Pyruvat kann die arterio-venöse Differenz nur sehr langsam zum Ausgangswert zurückgebracht werden. Die Effektivität dieser Substanzen ist wesentlich geringer als in vitro. Ein Grund mag in der relativen Impermeabilität der Gehirnzellen für Stoffe mit negativen Ladungen liegen, während diese Schranken beim zerschnittenen Gewebe in vitro nicht vorhanden sind.

Bei hepatektomierten Tieren können die durch Hypoglykämie hervorgerufenen charakteristischen EEG-Veränderungen durch Gabe von Glucose, Mannose und Maltose rückgängig gemacht werden, nicht aber durch Fructose, Galactose, Pyruvat, Hexosediphosphat und Glycerinaldehyd.

Es sind also nur Substanzen wirksam, die sich im Blut in Glucose umwandeln können.

Der respiratorische Quotient, das Verhältnis von produziertem CO_2 zu verbrauchtem O_2 ist ein Indikator für die umgesetzte Substanz. Fett hat einen respiratorischen Quotienten von 0,7, Protein 0,8 und Kohlehydrate 1,0. In verschiedenen Versuchsserien wurde der respiratorische Quotient des Gehirns durch Entnahme von Arterien- und Jugularvenenblut auf 0,98 - 1,0 bestimmt (HIMWICH, LENNOX, KNAUFF). Dieser Wert sagt aus, daß das gesunde Gehirn hauptsächlich, wenn nicht vollständig seine Energie durch Kohlehydrat-Verbrennung erhält.

Bei Patienten mit Arteriosklerose und somit erniedrigten Hirnstoffwechselwerten wird der oxydative Stoffwechsel zu einem Großteil über vermehrten Abbau von Proteinen und Aminosäuren aufrechterhalten. Daraus resultiert ein Absinken des respiratorischen Quotienten. Kombinierte Glucose-Insulin Infusionen lassen den respiratorischen Quotienten wieder auf normale Werte ansteigen (GOTTSTEIN et al.)

Um das Gehirn während kurzen, schweren oder leichten, länger-dauernden Hypoglykämien vor Dauerschäden zu bewahren, greifen Mechanismen ein, die den Hirnstoffwechsel bis zu einem gewissen Grad unterhalten können:

1. Die Glucosebildung aus Glycogenvorräten des Gehirns
2. Die fortgesetzte Freisetzung von Glucose aus der Leber

in den Blutstrom (Adrenalinwirkung)

3. Verminderung des Kohlehydrat-Verbrauchs von Nicht-Nervengewebe durch erhöhte Fettoxydation. Die eingesparten Kohlehydrate werden für den Gehirnstoffwechsel frei.

Der erste Mechanismus setzt bei beginnender Hypoglykämie sofort ein, ist aber sehr rasch erschöpft. Der zweite Mechanismus zeigt seine höchste Wirksamkeit bei verminderter corticaler Aktivität, aber bei noch normal arbeitenden automatischen Zentren des Hypothalamus. Wenn auch der Hypothalamus mit in die corticale Depression mit eingeschaltet ist, geht die Adrenalinwirkung und somit die Glucoseausschüttung aus der Leber verloren. Der dritte Mechanismus greift erst bei verlängerter Hypoglykämie ein und ist mit den biochemischen Zeichen der Ketose und des herabgesetzten respiratorischen Quotienten verbunden.

Wird dem Gehirn die Nahrung entzogen, fallen die Gehirnschichten in der Reihenfolge der phylogenetischen Regression aus. Auf die corticale Phase folgen die subcortico-diencephale, die mesencephale, prämyelencephale und schließlich die myelencephale Phase. Dies wird in den dazugehörigen, sich ablösenden Symptomgruppen klinisch manifest.

Bei der Wiederherstellung der Normoglykämie werden dieselben Stadien rückwärts durchlaufen. ein großer Sprung in der Reduzierung des Gehirnstoffwechsels ist nötig, um von der corticalen Schicht in die zweite, die subcortico-diencephale zu kommen. Ein genauer Indikator dafür ist das Verschwinden der Alpha-Aktivität im EEG.

Anoxie als Ursache reduzierten Gehirnstoffwechsels zeigt denselben Gang der phylogenetischen Regression.

2. Pathologische Anatomie

Insulin ist der einzige körpereigene Stoff - vielleicht mit Ausnahme des Adrenalins - welcher irreversible Hirnveränderungen erzeugen kann. Die Wirkungsweise ist eine durch Hypoglykämie hervorgerufene Nährstoffmangelhypoxydase im Gehirn.

Als Hypoxydase wird der Zustand verminderter Oxydationen bezeichnet. Sie kann auf Sauerstoffmangel, Nährstoffmangel oder Nährstoffmangel beruhen (STRUGHOLD). Der Blutzuckerspiegel muß bei 30 mg % und darunter liegen. Beim Gesunden sind dabei noch keine Symptome zu erwarten, nur bei längerer Dauer der Hypoglykämie oder bei schon vorgeschädigtem Gehirn, bei dem schon eine Verminderung der an sich schon begrenzten cerebralen Kompensationsmöglichkeit eingetreten ist, treten klinische Erscheinungen ins Bild.

Bei Insulintodesfällen handelt es sich meist um Diabetiker, da hier die Resistenz des Gehirns gegenüber eventuellen Zuckermangelzuständen infolge latenter zirkulatorischer Insuffizienzen und cerebraler Gefäßkrankheiten herabgesetzt ist. Pathologisch-anatomisch zeigen sich hierbei schwere zirkulatorische Hirnschaden, Blutungen, Ödeme, Hirnschwellung und weitverbreitete Ganglienzellnekrosen (BODENHORN u. KREBSLOH). Die schwersten diffusen Hirnschädigungen bei tödlich verlaufenden Hypoglykämien zeigen sich bei der Insulinbehandlung des Coma diabeticum (SCHLEUSSING u. SCHUMACHER). Beim Umschlagen des diabetischen in das hypoglykämische Coma kann der hypoglykämische Symptomenkomplex schon im Beginn des insulinbedingten Blutzuckersturzes eintreten, d. h. wenn die Blutzucker-Werte noch über der Norm liegen.

Neurohistologisch zeigt sich bei spontanen und therapeutischen Schockserien als cerebrale Hypoglykämiefolge eine bemerkenswerte Tendenz zu Gefäßproliferationen nach Art endarteriitischer Prozesse (PENTSCHEW). Dies aber nur beim "perniciösen" Hyperinsulinismus, dessen klinischer Ablauf auf abnehmende Glucosemangelresistenz zurückzuführen ist.

Viel mehr als die augenblickliche Blutzuckersenkung im hypoglykämischen Schock ist die vorher bestehende funktionelle

und strukturelle Verfassung bzw. die besondere Stoffwechselsituation der verschiedenen Hirnteile für die irreversiblen Hirnschäden bestimmend. Das geht aus der Variabilität der Hirnsymptome und dem Nacheinander der funktionellen, stoffwechselchemischen und strukturellen Abbauerscheinungen hervor. So sind die Manifestationen beim Diabetiker und Insulompatienten natürlich nicht zu vergleichen mit denen Gesunder oder Psychotiker, die sich einer Insulinkur unterziehen.

Bei Todesfällen im akuten Hypoglykämieschock, die nur bei hohen Insulingaben (150 - 500 E) oder Sulfonylharnstoffdosen vorkommen, findet man in den ersten 24 - 30 Stunden eine ausgesprochene Blutüberfüllung des Gehirns mit Hirnödem, wobei eindeutige histologische Veränderungen fehlen können (COURVILLE). Solche werden erst bei prolongiertem Coma manifest. Als prolongiertes Coma bezeichnet man Fälle, bei denen nach mehreren unauffällig und programmäßig abgelaufenen Schocks trotz oraler und intravenöser Gabe von Glucose das Coma nicht mehr zu lösen ist (3 Tage bis 2 Monate). In Anlehnung an frühere Autoren (Bodechtel 1933) haben HIMWICH und Mitarbeiter diese besondere Verlaufsform unter dem Begriff des posthypoglykämischen Comas zusammengefaßt. Es handelt sich hier nicht mehr um die unmittelbaren Folgen der Hypoglykämie, sondern um eine weitgehend selbständige cerebrale Reaktion, die auch klinisch von dem hypoglykämischen Coma abgegrenzt werden muß.

Es lassen sich folgende Hauptgruppen morphologischer Erscheinungsfolgen der Hypoglykämien herausstellen. Es steht dabei die Vielfalt der Veränderungen im schroffen Gegensatz zur einheitlichen Ätiologie (HÖPKER).

a) Elektive Parenchymnekrose diffuser oder topistischer Ausbreitung (SCHOLZ)

Hierbei handelt es sich um weitverbreitete, manchmal kontinuierliche Parenchymschäden in der Hirnrinde, aber auch in den anderen grauen Teilen des Gehirns. Die Nekrose bzw. Nekrobiose ist so ausgebreitet, daß man kaum mehr eine normale Nervenzelle findet (BODECATEL). Diese Veränderungen

sind von mikro- und makroglialen Reaktionen begleitet. Es ist das Bild der "schweren" Zellerkrankung Nissl's sowie ischämischer und homogenisierender Zellveränderungen.

Zellausfallsbezirke sieht man am häufigsten in der Hirnrinde, durch mehr oder weniger scharfe Begrenzung gekennzeichnet. Die Windungstäler sind bevorzugt befallen (LAWRENCE et al.). Auch sind die oberflächlichen Rindenschichten schwerer befallen als die tieferen, Typ der "pseudolaminären Nekrose".

b) Zirkulatorisch bedingte Gewebse nekrosen

Zu der Parenchymveränderung kommt noch eine Auflösung des Gewebsverbands. Die Rinde ist verschmälert, grau-grauweiß verfärbt, die Konsistenz vermindert, weich und zerfließlich (SCHLEUSSNIG und SCHUMACHER).

c) Durch Funktionsstörung der Blut-Hirnschranke erzeugte Veränderungen

Diese Veränderungen finden sich häufiger bei Wirkstoff- als bei Nährstoffmangelhypoxydose und sind unabhängig von den Parenchymschäden. Sie bieten ein mannigfaches Bild: Hirnswellung, amöboide Gliaveränderungen, Hirnödem mit Injektion der Gefäße, Gliaproliferation, Gliose und zur Vermehrung der Gefäßwandelemente von Kapillaren, Arteriolen und kleinsten Venen.

d) Uncharakteristische, zum Teil präterminale Veränderungen

In diese Gruppe sind vor allem die petechialen Blutungen zu stellen, die meist perivascular gelagert sind.

HÖPKER gibt zur pathologischen Anatomie des Insulintodes folgende Einteilung:

1. Ohne pathologischen Befund im Zentralnervensystem
2. Diffuse Ganglienzellenschädigung, eventuell mit gliösen Reaktionen
3. Elektive Parenchymnekrosen
4. Gefäßveränderungen und ihre Folgen
 - a) Ödem und Plasmaaustritt
 - b) Mikro- und Makroblutungen
5. Erweichungen und Cysten

Grundsätzlich sind alle Autoren der Meinung, daß der Insulinhypoglykämie keine spezifischen pathologisch-anatomischen Veränderungen zugesprochen werden können.

Tierexperimentelle Befunde

Bei pankreaslosen, mit Depotinsulin eingestellten Hunden zeigten sich bei längerer Behandlung Reiz- und Ausfallserscheinungen am Zentralnervensystem, denen die Tiere erlagen. Die pathologisch-histologischen Veränderungen liefen etwa dem klinischen Bild parallel und ergaben alle 3 Stufen herdförmiger Nekrosen: elektive Parenchymnekrose, unvollständige und vollständige Gewebsnekrose (TÖBEL).

FINLEY und BRENNER unterzogen 6 Affen 9 bis 33 mal 2 1/2-bis 3stündigen Insulinkomas. Bei allen Tieren fanden sich schwere und ausgebreitete Veränderungen der Hirnrinde, bei 2 Affen war auch das Ammonshorn betroffen.

HÖPKER stellte 1954 seine Ergebnisse aus Versuchen an Ratten folgendermaßen zusammen:

1. Im ersten hypoglykämischen Coma sind keine Veränderungen im Nissl-Bild nachzuweisen.
2. Der Glucosemangel muß so stark sein, daß das Tier gerade noch am Leben bleibt. Langeres, tiefes Coma ist notwendig. Die erste Reaktion tritt erst nach dem dritten Coma auf. "Summierung der Wirkungen" des Glucosemangels.
3. Früheste, noch physiologische Veränderung ist die Auflösung der Nissl-Substanz. Darauf folgt die Aktivierung des Nucleolus (Vermehrung der Vakuolen, Abnahme der Färbbarkeit, vermehrtes Sichtbarwerden der Innenkörperchen).
4. Erste pathologische Veränderung: Nissl'sche Zellerkrankung. Weitere Stadien sind Nekrobiose und Schrumpfung im Sinne der chronischen Zellerkrankung.
5. Die Veränderungen betreffen nicht alle Grisea gleichmäßig, die Reihenfolge ist meist wie bei der hypoxischen Hypoxydose. Die Pathoklise beruht auf der lokalen Stoffwechselgröße. Es bestehen Unterschiede in den einzelnen Tierspezies.

Bei der Untersuchung, welche Rolle die Krampfanfälle bei der Entstehung der Insulinencephalopathien spielen, fanden LAWRENCE et al. keine Parallele zwischen Häufigkeit der epileptischen Phänomene und der Schwere der Gewebsschädigungen. Es sind genügend Fälle mit schweren Hirnveränderungen, aber ohne Krämpfe bekannt. Auch im Tierexperiment läßt sich kein Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen und der Anzahl der während der Hypoglykämie aufgetretenen Krampfanfälle nachweisen (APPEL et al.).

Hirnbefunde beim Menschen (OSTERTAG) und Tier (FINLEY und BRENNER) weisen auf häufiges Vorkommen von Permeabilitätsstörungen hin. Möglicherweise kommt es in jedem hypoglykämischen Coma zu weit ausgebreiteter, aber geringfügiger seröser Durchtränkung der weißen und grauen Substanz, was sich durch das Auftreten einer Gliareaktion dokumentiert. Diese Funktionsstörungen sind vorübergehend. Nur Kumulierung vieler solcher Insulte führt zu anatomischen, auch irreversiblen Schädigungen. Insulin in höheren, unphysiologischen Dosen scheint zur Änderung der Permeabilitätsverhältnisse im Capillarsystem des Gehirns im Sinne einer Dyschorie zu führen.

3. Klinik

Die Hypoglykämie bietet ein äußerst variables Krankheitsbild. Die Symptomatik ist uncharakteristisch, die klinischen Manifestationen zeigen den größten physischen und psychischen Gestaltenreichtum. Immer neue Bilder treten auf, es gibt kaum eine Anomalie, die nicht in Erscheinung tritt.

Das Blutzuckerniveau des Menschen ist dauernden Bilanz- und Balanceschwankungen unterworfen. Als Entgleisungen treten der Diabetes mellitus und das Hypoglykämiesyndrom in Erscheinung. Die Häufigkeit des Auftretens der Hypoglykämie wird meistens unterschätzt, nach GRAFE und KUHNAU bekommen 60 - 70 % aller Diabetiker bei Insulinzufuhr Hypoglykämiesymptome mit Ein-schluß der leichtesten Formen, bei der Gesamtbevölkerung

beträgt der Anteil etwa 15 % (MEYTHALER und KÜHNLEIN).

Es ist nicht möglich, dem Eintreten und den verschiedenen Schweregraden der Hypoglykämie bestimmte Blutzuckerwerte zuzuordnen. Bei vorgeschädigtem Gehirn können hypoglykämische Zeichen bei völlig normalem Blutzucker auftreten, während bei gesunden Patienten durch Absinken des Blutzuckerspiegels auf Null durchaus keine Symptome auftreten müssen (verschiedene Autoren.)

MEYTHALER und KÜHNLEIN setzen das Auftreten vegetativ-nervöser Symptome auf unter 70 mg %, das zentral-nervöser auf unter 50 mg % an, unter 40 mg % rechnen sie bereits mit Schock. Diese Angaben stimmen nicht mit unseren Ergebnissen überein (s.o.). Nach HOPFER liegt der kritische Blutzuckerwert zwischen 30 und 40 mg %, KNAUFF gibt die Grenze bei 20 mg % an.

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Blutzuckerbestimmung. Die Methode nach HAGEDORN-JENSEN ergibt höhere Werte als die enzymatische Bestimmung, da hierbei die sog. "Restreduktion" des Blutes, die überwiegend durch Nichtzucker hervorgerufen wird, im Blutzuckerwert mit enthalten ist.

BAUMGARTEN und Mitarbeiter beobachteten die Blutzuckerwerte von 12 Kranken während eines dreistündigen Insulinomas. Der durchschnittliche Wert der mit Glucoseoxydase bestimmten Blutglucose lag bei 10 mg %, während die Methode nach Hagedorn-Jensen 31,2 mg % ergab. Das Absinken der Blutglucose auf Null kann also mit dieser Methode nicht beobachtet werden.

Die individuelle Empfindlichkeit auf stumme Hypoglykämien ist außerordentlich verschieden. Sie hängt insbesondere von solchen Begleitumständen ab, die eine Beeinträchtigung der cerebralen Oxydationsrate zur Folge haben: hohes Alter, Kreislaufinsuffizienz, arteriosklerotische Veränderungen der Hirngefäße, Barbiturate und Narkotika. Sicher spielt dabei die Vorschädigung des Gehirns durch mehrfach abgelaufene hypoglykämische Episoden eine Rolle. Von wann ab die zunächst reversiblen, nur biochemisch und im EEG erfaßbaren Veränderungen zu

morphologischen Dauerschäden führen, ist eine Frage der Tiefe und der Dauer der Hypoglykämien. Die Summation mehrerer kurzer leichter Hypoglykämien können dabei ebenso wirksam sein wie wenige schwere (KNAUFF). Auf die konstitutionell verschiedene Ansprechbarkeit des chromaffinen Gewebes ist zurückzuführen, daß Leptosome für das Auftreten hypoglykämischer Symptome besonders anfällig sind.

Ebenso vielfältig wie das klinische Bild sind die Gründe für das Auftreten der Hypoglykämie. GRAFE und KUHNAU treffen folgende Einteilung:

I. Physiologische Hypoglykämien

Insulinausschüttung nach reichlichen Mahlzeiten, plötzliche Abstinenz bei Potatoren, intensive Muskulararbeit im Anschluß an initiale hyperglykämische Phase, Hypoglykämie Lactation und Menses

II. Exogen bedingte Hypoglykämien

durch Insulin, Guanidin, Sulfonylharnstoffe und eine Reihe chemischer Stoffe, die in hohen Dosen blutzuckererniedrigend wirken.

III. Endogen bedingte Hypoglykämien

- a) Unterernährung
- b) Folgen oder Begleitsymptome von Leber-, Magen-, Darm-, Nerven- und Geisteskrankheiten
- c) durch innersekretorische Störungen bei Mangel an kontrainsulären Hormonen: Hypopituitarismus, Hypoadrenokortizismus, Hypothyreoidismus
- d) Zentralregulatorische Spontanhypoglykämie
- e) Familiäre Form (tritt sehr selten auf)

IV. Primärer Hyperinsulinismus

- a) Perniciöse, organische Form bei Inselzellhyperplasie-hypertrophie, Inselzelladenomen und Karziomen
- b) funktionelle Form bei konstitutioneller Neigung spontanem Primärinsulinismus ohne nachgewiesenem histologischem Substrat

Eine weitere Ursache für Spontanhypoglykämien stellt das in dieser Zusammenstellung nicht angeführte Syndrom extrapankreatischer großer Tumoren mit gleichzeitig bestehenden schweren, nicht selten tödlich verlaufenden Hypoglykämieerscheinungen dar.

Es wurde bis heute etwa 75 mal beschrieben (FROESCH et al., LOWBEER, VOLPE et al.). Es handelt sich zu 2/3 um mesodermale, zu 1/3 um epitheliale Tumoren, die vorwiegend retroperitoneal lokalisiert sind. 9/10 sind langsam wachsende Geschwülste mäßiger Malignität, die z.T. metastasieren. Auffallend ist die beträchtliche Größe der Tumoren, ihr Gewicht liegt am häufigsten zwischen 1 und 7 kg.

Als Ursachen der auftretenden Hypoglykämie werden diskutiert:

1. Produktion von Insulin oder anderer hypoglykämisch wirkender Substanz im Tumor
2. Produktion einer die Insulinsekretion im Pankreas fördernder Substanz durch den Tumor
3. Übermäßiger Glucoseverbrauch durch den Tumor
4. Hemmung der Glucoseausschüttung aus der Leber

Grundsätzlich gelten für das Hypoglykämiesyndrom als "Krankheit der Neuroglycopenie" folgende Leitsätze (MARKS UND ROSE):

- a) Die Symptome sind bestimmt von cerebraler Dysfunktion
- b) sie sind außerordentlich unterschiedlich
- c) sie sind nicht spezifisch, sie können auch durch andere, das Hirn treffende Schädigungen hervorgerufen werden, z.B. Hypoxämie
- d) es besteht außerordentliche Varianz in der Entstehungsweise, die Symptome sind nicht nur bei niedrigem Blutzucker zu beobachten, sie können auch auftreten, wenn der Zucker von hohen Bereichen in normale schnell absinkt,
- e) wenn noch keine bleibende Schädigung des Gehirns eingetreten ist, können die Symptome durch Glucoseverabreichung wieder beseitigt werden.

Die klinischen Erscheinungen können wir grob in drei Stadien einteilen (MEYTHALER, GRAFE-KÜHNNAU, KNAUFF, RUNGE und GILBERT, RICHARDSON und HILL).

Die hypoglykämische Anfangsphase - auch Prodromalstadium genannt - ist durch metabolische (periodischen Hunger, zunehmendes Gewicht) und durch vegetative Symptome gekennzeichnet. Die kompensatorische Ausschüttung von Adrenalin zur Steigerung der Glycogenolyse ist für einen Teil der leichteren Symptomatik wie Heißhunger, Schwitzen, Zittern und vasomotorische Erscheinungen verantwortlich. Weitere Symptome sind Taubheit der

Lippen, Tränen- und Speichelfluß, Stuhl- und Harndrang, Akroparästhasien, Unsicherheitsgefühl und die eben erwähnten vasomotorischen Störungen, die vom Schwindel über Brechreiz und Ohnmacht bis zum echten Kollaps führen können. Typisch für das Gegenspiel von insulinogenem Vagusreiz und gegenregulatorischer Adrenalinausschüttung ist der Wechsel zwischen Erröten und Erblassen, kalten Extremitäten und Hitzewallungen, Tachy- und Bradykardien. Kopfschmerz ist oft das einzige Symptom (monosymptomatische Hypoglykämie).

Die psychischen Symptome in diesem Stadium sind Erschwerung der Konzentration und Aufnahmebereitschaft, allgemeine Stimmungs labilität wie depressive Verstimmungen und Angstzustände, die in Reizbarkeit umschlagen können. Schließlich kann allgemeine motorische Unruhe auftreten, ausgesprochene Erregungszustände sind selten.

Die zentral-nervösen Störungen, die im zweiten Stadium vorherrschen, unterteilen wir nach ihrer Lokalisation. Cortico-spinalen Ursprungs sind flüchtige sensible und motorische Lähmungserscheinungen, aphasische und apraktische Störungen und fokale und generalisierte Anfälle (corticale Phase nach HIMWICH).

Dem Thalamus können wir Hyperkinesen, Atethosen und choreaartige Bewegungen zuordnen; während das Zwischenhirn für Temperaturstörungen, Bewußtseinsveränderungen und Kollapse verantwortlich sein soll. Diese Erscheinungen entsprechen bei HIMWICH der subcortico-diencephalen Phase.

Die psycho-motorischen Symptome geben Anlaß zu Verwechslung mit hysterischen Anfällen. Automatie- und Zwangshandlungen kommen nicht zu selten vor, strafbare Handlungen und Amnesie sind von forensischer Bedeutung. Oft zeigen diese Patienten ausgesprochene Verhaltensprobleme, weshalb sie relativ häufig in psychiatrischen Abteilungen auftauchen.

Bei weiterer Zunahme der Bewußtseinstörung tritt die hypoglykämische Krise ein, das Coma hypoglykæmicum, wegen der besseren Unterscheidung zum Coma diabeticum auch als "status hypoglycaemicus" bezeichnet. Hier wird das Verhalten des Kranken von Primitivreaktionen (Saugen, Greifen, Grimassieren),

Reflexbewegungen und Fluchtmechanismen beherrscht. Abschwächung der Corneal- und Conjunktivalreflexe, positiver Babinski, tonische und Torsionsspasmen, Extensorspasmen (mesencephale bzw. prämyelencephale Phase), epileptiforme Krampfanfälle oder Erregungszustände organischer Prägung sind neurologische Zeichen für bereits eingetretene Ganglienzellschädigung. Wenn in diesem Stadium das hypoglykämische Coma durch Zuckerzufuhr in hohen Dosen nicht mehr abzubrechen ist, sprechen wir vom prolongierten Coma, dessen wahre Ursache bis heute ungeklärt ist. Je nach Schwere und Lokalisation des Ganglienzellschadens erfolgt in der myelencephalen Phase nach weiter gesteigerter parasympathischer Aktivität und Erlöschen der Cornealreflexe der Exitus. Als Dauerfolge können bei Überleben Lähmungen, Ataxien, Aphasien, symptomatische Epilepsie, Parkinsonismus und Intelligenzdefekte bis zur Idiotie, außerdem alle Arten psychotischer Reaktionen auftreten. Auch Myelopathien werden in letzter Zeit diskutiert (RICHARDSON u. HILL, BARRIS).

Die Therapie der Hypoglykämien stellt keine Probleme. Zuckerzufuhr in hohen Dosen - bis zu 200 ml i.v. - eventuell über längeren Zeitraum wiederholt, stellt die einzige Möglichkeit dar, den Patienten aus dem hypoglykämischen Coma zu bringen. Wenn nicht sofort entschieden werden kann, ob diabetisches oder hypoglykämisches Coma vorliegt, empfiehlt sich immer Glucosezufuhr, da Zuckergabe im Coma diabeticum keinen wesentlichen Nachteil bringt, während Insulinzufuhr im Coma hypoglycaemicum deletäre Folgen nach sich ziehen kann.

Beim organischen Hyperinsulinismus wird in letzter Zeit Diazoxide mit Erfolg angewandt (FRERICHs et al.). Diazoxide ist eine antihypertensiv, jedoch nicht diuretisch wirkende Substanz aus der Reihe der Benzothiadiazine mit erheblicher hyperglykämischer Nebenwirkung. In Versuchen mit in vitro inkubiertem Pankreas zeigte sich, daß die Hemmung der Insulinsekretion eine wesentliche Teilursache der Diazoxide-Hyperglykämie ist.

Diazoxide ist den bisherigen konservativen Maßnahmen insbesondere in den Fällen überlegen, in denen eine chirurgische Behandlung nicht mehr möglich oder nicht indiziert ist, wie bei den metastasierenden B-Zellkarzinomen.

4. Elektroencephalographische Befunde

Die Einführung des EEG von Hans Berger 1929 machte es möglich, hypoglykämische Zustände früher zu erkennen und genauer zu differenzieren. Im EEG als empfindlichem Indikator der elektrischen Potentialschwankungen des Gehirns werden Zustandsänderungen in den cortikalen Bereichen sofort registriert. Klinische Symptome treten erst später oder überhaupt nicht auf. Bei der Bedeutung der Glucose für den Gehirnstoffwechsel ist deshalb nicht überraschend, daß ein niedriger Blutzuckerspiegel eine Verschlechterung der normalen elektrischen Aktivität der Gehirnrinde herbeiführt.

Mangelhaftes Glucoseangebot verursacht das Auftreten langsamer Rhythmen. Je niedriger der Blutzuckerspiegel, desto ausgeprägter ist die Verlangsamung, bis schließlich Wellen von 2-3 c/s vorherrschen. Bei sehr niedrigem Blutzuckerspiegel zeigt die Frequenzanalyse Wellen aller Frequenzen. Nach Ansicht von HILL und PARR ist ein nicht zu sehr reduzierter Prozentsatz an Alpha-Wellen immer vorhanden, auch wenn das EEG sehr abnormal erscheint. Bei Insulinzufuhr nehmen die langsamen Wellen bis zu einem Blutzucker von etwa 30 mg % zu. Glucose i.v. hebt diese Erscheinungen schnell wieder auf (GIBBS u. GIBBS).

DAVIS unterzog 40 junge, gesunde Probanden einer EEG-Untersuchung und zwar

- a) während einer Routine-Ruheuntersuchung
- b) während 45 Minuten nach i.v. Injektion von Insulin (0,05 E/kg)
- c) während 15 Minuten nach oraler Gabe von Maissirup
- d) während 3-minütiger freiwilliger Hyperventilation .

Beim Absinken des Blutzuckers (Minima 53 - 85 mg /%) wurde die normale Alpha-Aktivität des EEG vermehrt durch langsamere Wellen ersetzt, vor allem in der Größenordnung der 6 - 8 c/s Wellen. Mit Wiederherstellung von Normoglykämie normalisierte sich das EEG, hinkte aber etwa 10 Minuten hinter den Blutzuckerschwankungen nach.

Langsame Wellen von 2 - 5 Sekunden Dauer zeigten sich oft mit punctum maximum in den frontalen Regionen während des Höhepunkts der Insulin-Reaktion. Die Veränderungen waren ausgeprägter beim unregelmäßigen EEG-Typ, weniger ausgeprägt beim regulären Alpha-Typ und selten bei flachen und frequenzlabilen Typen.

Bei einer Versuchsgruppe von 15 männlichen Probanden (HEFFENSTALL und HILL) fand sich, daß die Höhe des Blutzuckerspiegels, bei dem langsame Rhythmen auftraten, bemerkenswert konstant durch die Versuchsgruppe lief. Bei Personen mit langsamen Rhythmen im Routine-EEG traten in Hypoglykämie eher Veränderungen auf als bei Personen mit vorher normalen Ableitungsmustern.

Die Hyperventilation stellt besonders in Verbindung mit der Hypoglykämie eine brauchbare Aktivationsmethodes des EEG dar. Durch Absinken des CO_2 -Spiegels kommt es zur Vasokonstriktion der Gehirngefäße (DAVIS u. WALLACE), Minderdurchblutung und somit herabgesetztes Glucoseangebot sind die Folge (cerebrale Anaemie). CO_2 wird vermehrt abgeraucht und so der pH des Blutes zur alkalischen Seite verschoben (MEYER u. GOTOH). Alkalose und Hypokapnie haben wahrscheinlich einen direkten Einfluß auf die Erregbarkeit der cortikalen Zellen.

Das EEG kann bei Hyperventilation vollständig unverändert bleiben. Wenn Veränderungen auftreten, werden sie in folgenden Typen zusammengefaßt (HILL und PARR):

1. Auftreten langsamer Rhythmen (8 c/s) oder Amplitudenzunahme bereits vorhandener langsamer Rhythmen
2. Amplitudenzunahme des bestehenden Alpha-Grundrhythmus' ohne Frequenzveränderungen über das Alpha-Band hinaus.
3. Auftreten schneller Rhythmen (14 c/s) oder Amplitudenzunahme bereits vorhandener schneller Rhythmen
4. Auftreten schneller und langsamer Wellen in der bekannten Form des S/W Komplexes.

Niedriger Blutzucker begünstigt das Auftreten der Hyperventilationsveränderungen, Hyperglykämie verhindert es. Auf diese Weise kann ein Subjekt, das bei 90 - 100 mg % Instabilität zeigt, bei Hyperventilation und einem Blutzucker von 115 mg %

ein unverändertes EEG aufweisen. Im allgemeinen wird die Delta-Antwort bei Anheben des Blutzuckers schon bei einem relativ wenig erhöhten Spiegel verhindert, etwa bei 120 - 130 mg % (DAVIS u. WALLACE). Auftreten von Delta-Aktivität bei einem Blutzucker über 130 mg % ist anomal. Sie kommt höchstens bei Epileptikern und Psychopathen vor (BRAZIER et al., HEPPENSTALL). Nach einer Statistik von FLÜGEL zeigen 27 % der Epileptiker hyperventilationsaktivierte Krampfpotentiale.

II. Anfallsprovokation durch induzierte Hypoglykämie

1. Literatur

a) Epilepsie

Erst die Entdeckung und Darstellung des Insulins erhellte den Fragenkreis der Hypoglykämien. Die Skala der klinischen Symptome reicht bis zu so schweren Erscheinungsformen wie lokalisierten und generalisierten Krämpfen und Coma. Diese epileptiformen Manifestationen der Hypoglykämien warfen die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Epilepsie und Hypoglykämie auf. Ein kausaler Zusammenhang wurde diskutiert.

LENNOX beobachtete bei 267 Epileptikern einen Blutzucker von 80 - 120 mg % und fand keine Parallele zwischen Blutzucker und Epilepsie. Auch hatten Zuckerkuren keinen Einfluß auf die Anfallshäufigkeit. BOUCHE fand auch bei sehr niedrigem

Blutzucker (56 mg %) keine Wirkung von Kohlehydratinjektionen zur Verringerung der Anfälle. JACCHIA und FATTOWICH gaben 28 Epileptikern Insulininjektionen. Es kam zu Auftreten nur eines Krampfanfalls, der sich bei einem späteren Versuch nicht wiederholte. ZISKIND und BOLTON verabreichten 42 Epileptikern subcutan Insulindosen von 10 - 60 Einheiten. Bei alleiniger Anwendung von Insulin wurden keine Konvulsionserscheinungen beobachtet, nur durch Superhydration (1,1 l/h während 7 h) allein und in Verbindung mit Insulin kam es in 10 % der Fälle zu manifesten Konvulsionen. Die Versuche ergaben auch, daß sich die aufgetretenen Krampfanfälle nicht auf die niedrigsten Blutzuckerwerte bezogen.

Vor der Betrachtung von EEG-Mustern von Epileptikern in der Hypoglykämie sollen zuerst die Normalformen in Normoglykämie erörtert werden. GIBBS, GIBBS u. LENNOX treffen folgende Einteilung:

1. S/W Formen bei petit mal

- a) 3 c/s S/W Rhythmus des typischen petit-mal-Anfalls, normalerweise begleitet von klinischen Muskelstößen synchron mit dem 3 c/s Rhythmus
- b) die langsame etwa 2 c/s S/W Formation, die mit einem Anfallstyp zusammenhängt, der "petit-mal-Variante" genannt wird. Normalerweise tritt hier kein Klonus auf, die Bewußtseinstörung ist weniger vollkommen als im typischen 3 c/s petit-mal-Anfall

2. Crescendo-Ausbruch schneller Wellen beim grand mal

3. Langsame, eckige Wellen und hohe 6 c/s Wellen psychisch äquivalenter Anfälle

Isolierte Herde des Typs 1 werden meist im frontalen und präzentralen Bereich, der Typen 2 und 3 meist im postzentralen und occipitalen Bereich gefunden.

Dieselben Autoren verabreichten 34 Patienten mit grand mal, petit mal oder psychomotorischen Anfällen große Dosen Insulin (60 - 100 E): Bei keinem der Patienten mit grand mal, petit mal-Variante oder psychomotorischen Anfällen sprach die Verminderung des Blutzuckers auf die EEG-Aktivität an. Nur bei den Patienten mit 3 c/s petit mal trat ein großer Anstieg der 3 c/s Aktivität auf. Der Blutzucker lag bei diesen Patienten unter 50 mg %. Es zeigte sich auch, daß anomale Muster, durch veränderten Blutzucker ausgelöst, auch bei veränderter CO_2 -Spannung hervorgerufen werden. Umgekehrt bewirkt bei durch Blutzuckeränderungen unbeeinflussbaren Formationen auch veränderte CO_2 - Spannung keine Änderung im EEG-Muster.

Bei der Untersuchung von Patienten mit Epilepsien oder ungeklärten Synkopen stießen ZIEGLER und PRESTHUS auf eine Anzahl Patienten, die nur geringe oder nicht subjektive Symptome und Veränderungen im EEG zeigten, auch wenn genügend Insulin appliziert wurde, um den Blutzuckerspiegel ziemlich weit abzusenken (- 20 mg %). Auch bei Hyperventilation während der Hypoglykämie zeigte sich das EEG relativ stabil.

HERTZ und WULFF stellten nach intravenöser Insulin-Applikation die Hirnstromkurven Anfallskranker denen gesunder Probanden und Patienten mit verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Leiden gegenüber. Die Ausgangs-EEG's waren in allen Fällen normal. Von 11 Epileptikern zeigten 5 Gruppen langsamer Wellen von 2 - 4 c/s (Blutzucker 25 - 54 mg %), 3 davon hatten jedoch länger zurückliegende Kopfverletzungen, ein Proband litt an Migräne und einer kam aus einer Epileptikerfamilie. Sie sind deshalb in unserem Sinne keine "Normalpersonen". Von den 15 Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Affektionen war bei 8 das EEG im Sinne einer starken Verlangsamung verändert. Die Autoren kamen so zu dem Ergebnis, daß die Insulin-Provokation nicht zur Unterscheidung von EEG's Anfallskranker und denen normaler Subjekte dienen kann.

Anheben des Blutzuckers zu hohen Spiegeln (300 - 400 mg %) bewirkt leichte Frequenzerhöhung cortikaler Rhythmen. Bei 3 c/s S/W Mustern verringert sich die Zahl der Entladungen (GIBBS, WILLIAMS und GIBBS).

Die Einführung von Sulfonharnstoffverbindungen als orale Antidiabetika ließ die Diskussion um die Anfallsprovokation durch Hypoglykämie wieder aufleben. Sulfonharnstoffderivate scheinen die Fähigkeit zu besitzen, die Bindungen des Insulins, in denen es inaktiv vorliegt, zu vermindern. Die Lockerung tritt an 2 Stellen auf (KUSCHINSKY):

1. Das Pankreas gibt mehr Insulin ab, die Granulation in den Beta-Zellen ist vermindert.
2. An Plasma-Eiweißkörper gebundenes, inaktiviertes Insulin wird durch Sulfonharnstoff freigesetzt und reaktiviert. Voraussetzung ist die Anwesenheit von Insulin.

Bei normaler Stoffwechsellaage bewirkt die Gabe von 1 g Tolbutamid i.V. nach 20 - 30 Minuten eine Blutzuckersenkung von etwa 20 % vom Ausgangswert. Die Belastung für den Patienten ist wesentlich geringer als bei der Blutzuckerabsenkung durch Insulin.

GREEN leitete bei 51 Patienten mit Krampfanfällen oder Synkopen - 33 davon hatten normale Routineableitungen - das EEG nach Gabe von Tolbutamid unter Kontrolle des Blutzuckers ab. 17 zeigten dann Anomalien im EEG. Am deutlichsten war die S/W Aktivierung bei Patienten mit Temporalepilepsien. MOSOWICH und ETCHEPAREBORDA beobachteten bei 39 von 42 Patienten mit klinisch manifester Epilepsie und normalem bis leicht abnormem EEG nach Verabreichung von Tolbutamid (0,5 - 1,5 g, 2 - 4 Std. vor dem Test) schwere EEG-Anomalien mit dominierenden S/W Mustern. 2 Patienten entwickelten generalisierte Krämpfe nach Verabreichung der Droge.

Bei etwa derselben Anzahl von Probanden mit verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Diagnosen sieht VISSER den besonderen Wert des Tolbutamidtests in der Betonung bereits vorhandener EEG-Anomalien, vor allem der fokalen. Während generalisierte Phänomene in größerem Ausmaß durch Megimid provoziert werden, sieht er die Indikation zum Tolbutamidtest z.B. bei fokaler, epileptogener Aktivität.

b. Primärer Hyperinsulinismus

Das Wissen um das Krankheitsbild des primären organischen Hyperinsulinismus ist noch verhältnismäßig jung. BANTING und BEST veröffentlichten 1922 ihre Arbeit über die innere Sekretion des Pankreas und noch im selben Jahr erschien ein Bericht von CAMPBELL und FLETCHER über Insulin-Überdosierung. 1924 stellte HARRIS die Hypothese auf, das mit der Spontanhypoglykämie identische, klinische Bild könnte in Überaktivität oder Neoplasmen der Inselzellen des Pankreas begründet sein. Fünf Jahre später gelang GRAHAM (zitiert bei HOWLAND und Mitarbeitern) die erste operative Entfernung eines Insulinoms. Nur spärlich wurden in der Folgezeit neue Fälle beschrieben. DERRA und SCHMIDT beklagen sich noch 1948 über die seltene Beschreibung des Krankheitsbilds im deutschen Schrifttum, was sie jedoch weniger auf das Fehlen als auf Nichterkennen der Krankheit zurückführen.

In der letzten Zusammenfassung der Weltliteratur bis 1965 fanden MEYTHALER und KÜHNLEIN 691 Fälle von primärem pankreatogenem Hyperinsulinismus. Davon waren:

Hyperplasie/Hypertrophie	84
Adenomatosen	14
Benigne Adenome	442
Suspekt maligne Adenome	61
Pankreaskarzinome	90

Die post-mortem Diagnose eines Insulinoms ist im Gegensatz zu seinem klinischen Auftreten gar nicht so selten. Die Angaben schwanken von 1 bis 4 auf 1000 Nekropsien (KATSCH, MAYO-Klinik, HESS). Nicht jeder Inselzelltumor muß sich also klinisch in einer Hypoglykämie manifestieren, man spricht in diesem Fall von einem "stummen" oder "inaktiven" Insulinom. LOPEZ-KRÜGER schätzt den Anteil dieser stummen Verläufe auf 80 %. Erstaunlich ist aber auch, wie lange der aktive Tumor durch Kohlehydratzufuhr, starke Grundumsatzerhöhung und sympathico-adrenale Gegenregulation kompensiert werden kann.

Es kann keine typische Lokalisationsstelle für das Inselzellenadenom angegeben werden, es verteilt sich gleichmäßig über das

ganze Pankreas. Von 454 Fällen befanden sich nach MOSC und KNOX 149 im caudalen, 146 im mittleren und 147 im cranialen Drittel, 15 lagen ektopisch. Außerdem müssen noch die multiplen Tumoren berücksichtigt werden, deren Anteil 10 - 15 % beträgt (LIPPEL-KNOX u. DOCKERTY). Eine besonders schwierige Form stellt die diffuse Adenomatosis insularis dar; nur eine totale Pankreasextirpation kann hier weitere hypoglykämische Anfälle verhindern.

Die Pathogenese der Krankheit ist unbekannt. Auffällig ist, daß sich in 24 % der Familienanamnesen Diabetes nachweisen läßt, während die Rate der Gesamtbevölkerung 3 - 6 % beträgt. (BREIDAHN und PRIESTLEY).

Der Diagnostiker hat WHIFFLE 1938 die klinische Trias beschrieben, die seither seinen Namen trägt:

1. Die Krankheitsperioden treten im Nüchternzustand des Patienten auf, dabei beträgt der
2. Blutzucker 50 mg % und weniger.
3. Die Erscheinungen lassen sich durch Glucosezufuhr wieder aufheben.

Beim klinischen Bild dieser chronisch rezidivierenden Form der Hypoglykämie verlagert sich der Schwerpunkt von den metabolisch vegetativen Erscheinungen mehr zu den schwereren Formen der zentral-nervösen und comatösen Erscheinungen. CRALN und ECKHARDT haben bei 193 Patienten mit Insulinom die Häufigkeitsverteilung hypoglykämischer Beschwerden und Symptome untersucht:

Bewußtseinsverlust	58 %	Lärmendes Benehmen	20 %
Verwirrungszustände	54 %	Kopfschmerzen	20 %
Müdigkeit und Schwäche	41 %	Tremor	18 %
Tiefes Coma	40 %	Hungergefühl	14 %
Schwitzen	36 %	Babinski positiv	13 %
Stuporöse Zustände und		Parästhesien	13 %
Geistesabwesenheit	30 %	Erhöhte Reizbarkeit	11 %
Sehstörungen	30 %	Vorübergehende Hemiplegie	10 %
Amnesie	28 %	Leibschmerzen	8 %
Klonische Krämpfe	24 %	Herzklopfen	3 %

Die Konvulsionserscheinungen, die in dieser Zusammenstellung bei 24 % aller Insulinomkranker auftreten - MULDER et al. sprechen von 20 %, SCHULPE gibt 30 % an - stellen ein besonderes Problem dar. Klinisch kann die Ähnlichkeit mit den tonisch-klonischen Krämpfen der Epilepsie zu Schwierigkeiten in der Differenzialdiagnose führen (RUNGE). Nicht umsonst kommen viele der Patienten mit Spontanhypoglykämie unter der Verdachtsdiagnose der Epilepsie zur Aufnahme. Die Einweisungsdiagnosen bei 46 Patienten mit Inselzelladenom in die Mayo-Klinik lauteten (BREIDAHN et al.):

Epilepsie	14	Hysterie	4
Tetanie	2	Menopause	3
Reizbarkeit, Schwäche	6	Gehirnschwund	2
Cerebrovaskuläre		Diabetes	2
Erscheinungen	4	Trunkenheit	2
Psychose	6	Herzattacke	1

Die pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch für beide Krankheitsbilder noch nicht aufgedeckt. Störungen im Stoffwechsel können nicht allein für die epileptischen Anfälle verantwortlich sein, andererseits ist das Auftreten der Krämpfe in der Hypoglykämie ausgesprochen individuell und als Symptom den Kreislaufstörungen, die histologisch nur in einem Teil der Fälle nachzuweisen sind, gleichgestellt und nicht von ihnen abhängig (HÖPKER).

Auf Hundexperimente gestützt stellten DRABKIN und RADVIN die Theorie auf, daß die Krämpfe durch Anhydrämie hervorgerufen würden und gaben folgende ätiologische Sequenz an:

Schwere Hypoglykämie → Exsikkose → Anstieg des Liquordrucks zu einer kritischen Schwelle → unbekannter Faktor → Konvulsionen

Wenn der Cyclus an einer Stelle unterbrochen ist, z. B. bei dehydrierten Tieren, erhält man ihrer Meinung nach keine Krampfantwort auf die induzierte Hypoglykämie. YANNET, der ebenfalls Wasserverschiebungen zwischen Zelle und extrazellulärem Raum beobachtete, kam dagegen zu dem Ergebnis, daß dies keine ätiologische Bedeutung für die Krämpfe haben dürfte (Schrifttum bei FABRYKANT und BRUGER).

Selbst die Lokalisation der hypoglykämischen Krämpfe ist noch nicht einwandfrei gesichert. GOODWIN und Mitarbeiter schließen nach tierexperimentellen Befunden die Möglichkeit nicht aus, daß es sich bei den insulininduzierten Krämpfen um rein subcorticale Störungen durch Wegfall der Hemmung Cortex-Subcortex handelt. Allerdings weist die Erscheinung fokaler Spikes hoher Amplitude nach GIBBS und MURRAY doch mehr auf ein corticales Geschehen hin. Die Persistenz dieses Focus in Normoglykämie deutet nach diesen Autoren darauf hin, daß die Hypoglykämie in manchen Fällen einen intensiveren Effekt auf ein bestimmtes Hirngebiet mit resultierender lokaler Schädigung haben kann.

Bei der Untersuchung der bioelektrischen Antwort des Gehirns auf Zuckermangel wollen wir zuerst die induzierten Hypoglykämien betrachten, die bei der häufigen Anwendung der Sakel'schen Insulinkur bei Schizophrenen eingehend studiert wurde. Bei der Gabe einer bestimmten Menge Insulin ist die Breite der Erscheinungsformen auffällig. THIEBAUT untersuchte eine Gruppe von 30 Normalpatienten, denen er 1 E Insulin auf 5 kg Körpergewicht verabreichte. Bei einem Drittel der Probanden war das EEG spontan, nach Insulingabe und nach anschließender Glucosegabe gleich, obwohl in einem Fall der Blutzucker bis auf 26 mg % abgefallen war. 4 Patienten zeigten eine Vermehrung der Hintergrundstätigkeit in Form von paroxysmalem Auftreten spitzerer Wellen, 7 eine dysrhythmische Verlangsamung. Bei 9 Probanden traten Theta-Delta-Paroxysmen generalisiert mit verschiedenen hohen Amplituden auf. Die Blutzuckerwerte waren in diesen Fällen nicht angeführt. Bemerkenswert war, daß bei wiederholt induzierten Hypoglykämien dasselbe Subjekt immer dieselbe EEG-Antwort gab.

Ein einheitlicheres Bild bietet sich, wenn den Versuchspersonen soviel Insulin appliziert wird, daß es in jedem Fall zum Coma kommt. BONNET und MALPERTUY teilten verschiedenen Bewußtseinsstadien bestimmte EEG-Muster zu: dem Wachzustand Alpha-Aktivität, der Somnolenz Theta-Aktivität, dem leichten bis tiefen Schlaf mehr oder weniger langsame und hohe Delta-Aktivität. Im leichten bis mittleren Coma beobachteten sie ein Überwiegen der Theta- bzw. Delta-Rhythmen. Außerdem

beschreiben sie das Auftreten für Epilepsie "typischer" S.W.-Muster. Übereinstimmend bemerken die meisten Autoren, daß die EEG-Veränderungen parallel zu den klinischen laufen. Nur REGAN und Mitarbeiter sahen schon 2 Stunden vor Einsetzen des Comas, wie sich das EEG durch starke Reduktion des Alpha-Anteils langsam zu dem für Coma "typischen" Befund hinentwickelte.

Unumstritten ist die Tatsache, daß das EEG in Hypoglykämie sehr hyperventilationslabil ist. Die Veränderungen sind weder der Menge des zugeführten Insulins noch der Höhe des Blutzuckerspiegels proportional (CHESBAUT et al., BUNNET et al., HOEPFEN, BOUDIN et al., LUQUET und FARRAT). WILSON und SHARP ermittelten bei psychiatrischen Patienten eine Schwelle von 19 mg %, bei der sich das EEG verlangsamt und 29 mg %, bei der es sich wieder normalisiert (Bestimmungsmethode nicht angegeben), doch sind Mittelwerte aus so stark differierenden Einzelwerten mit Vorsicht zu betrachten. Im allgemeinen besteht die Ansicht, daß die kritische Blutzuckerschwelle von Person zu Person, vielleicht auch bei demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten variiert. (ROSS und LOESER).

Gewisse Hirnregionen, so z. B. der Hippocampus und Nucleus amygdalae scheinen auf Hypoglykämie besonders empfindlich zu reagieren, ebenso wie sich in subcorticalen Strukturen EEG-Veränderungen früher und ausgeprägter manifestieren als im Cortex selbst (GREEN, HOAGLAND et al., METER et al.). Bei Tieren, die zu Konvulsionen neigten, konnte MORUZZI Krampfpotentiale vom Temporallappen ableiten. Auch die häufigen temporalen Herdveränderungen im EEG des Menschen lassen auf gesteigerte Empfindlichkeit dieses Hirnteils gegenüber Hypoglykämien schließen.

EEG-Befunde von spontanen Hypoglykämien, hervorgerufen durch Insulinome sind selten. BOUDIN et al. machten eine analytische Studie von 14 Fällen aus der Weltliteratur. Sie beobachteten häufig Zeichen diffuser Störungen, die aber mehr im Sinne einer Verlangsamung mit diffusen Theta- und Delta-Wellen, als einer "epileptischen Aktivität" imponierten. Besonders betonten sie die Möglichkeit der asymmetrischen Verteilung der Störungen, die meist

temporale Regionen treffen. Die bei induzierter Hypoglykämie auftretende extreme Hyperventilationsempfindlichkeit wird hier bei den spontanen Hypoglykämien bestätigt.

2. Eigene Untersuchungen

Bei 20 Patienten mit Krampfanfällen, 15 Männern und 15 Frauen im Alter von 14 bis 58 Jahren wurde der Tolbutamidtest mit gleichzeitiger EEG-Ableitung durchgeführt. Es sind Patienten aus der II. Medizinischen Universitätsklinik. Die Anfallskrankheit war entweder bei der stationären Aufnahme schon rezidiert oder wurde während des Krankenhausaufenthalts gesichert.

Die klinische Diagnose war:

Krampfanfälle ungeklärter Genese	19 Pat. (A)
Halbseitenanfälle ungeklärter Genese	3 Pat. (B)
Posttraumatische Epilepsie	15 Pat. (C)
Symptomatische Epilepsie bei Tumor (Gliom)	1 Pat. (D1)
Morb. Paget	1 Pat. (D2)
Carotisaneurysma	1 Pat. (D3)
tuberöser Sklerose	1 Pat. (D4)
frühkindlichem Hirn-	
schaden	2 Pat. (D5)
Alkoholismus	2 Pat. (D6)
Inselzelltumor	5 Pat.
davon 3 unter dem Verdacht eines cerebralen	
Anfallsleidens aufgenommen	
2 Rezidive	

Name Alter Geschlecht	Blutzucker nüchtern	Blutzucker Tiefstwert	Abfallin % Tiefstwert	Tiefstwert nach 1 min	Diagnose	Begleit- krankheit	Ruhe EEG	Rastion EEG
1. G.A. 44J, m	85	62	27%	35'	C	Aorten- insuff.	SP: leicht unregelm. EEG Ø-Überlagerung HV: diff. Ø-Tätigkeit	SI: unverändert HV: unverändert SP: unverändert HV: unverändert
2. J.A. 16J, m	82	51	38%	15'	B		SP: Norm-EEG HV: bilat. synchrone Ø-Wellen	SP: unverändert HV: unverändert
3. L.H. 25J, m	89	55	38%	45'	A		SP: Norm-EEG HV: steile Ø-Wellen	SI: unverändert HV: unverändert
4. S.M. 19J, m	107	71	31%	35'	A	Adipositas	SP: leicht unregelm. EEG HV: -	SI: unverändert HV: unverändert
5. T.J. 29J, w	64	44	31%	30'	D2	M. Paget d. Schädels	SP: leicht unregelm. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
6. O.E. 27J, m	96	60	38%	40'	D1	diff. Gliom temp. recuts	SP: leicht av. EEG, Herd temp. re. Steile well- len und Einzelspikes temp. rechts HV: -	SP: unverändert
7. S.B. 20J, m	70	50	28%	50'	A		SP: Norm-EEG HV: -	HV: unverändert SP: unverändert HV: unverändert
8. S.F. 14J, m	105	69	34%	50'	C		SP: im Normbereich HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
9. E.D. 24J, m	68	42	38%	20'	A		SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
10. B.J. 41J, m	68	57	16%	30'	C	Hirn- atrophie	SP: unregelm. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert

11. O. W. 56J, m	110	60	45%	30'	C		SP: leicht av. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
12. K. O. 35J, m	97	67	42%	20'	C	Alkoholismus Carotis- verschuß	SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
13. N. B. 58J, m	93	51	45%	30'	C		SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
14. W. B. 32J, w	72	37	48%	40'	C	Alkoholismus	SP: Norm-EEG, flach HV: aktiviert	SP: unverändert HV: unverändert
15. G. S. 32J, w	67	47	30%	30'	A	Mal-Absorption bei Darm-Flac	SP: leicht av. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
16. H. E. 43J, w	70	50	28%	30'	D3	Carotis- aneurysma	SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
17. B. W. 32J, m	89	71	20%	30'	D6	Alkohol- Fettleber	SP: unregelm. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
18. B. N. 51J, w	99	65	30%	50'	A		SP: leicht unregelm. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
19. S. G. 29J, m	83	55	34%	40'	C		SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
20. G. W. 48J, m	88	64	27%	50'	C		SP: Frequenzlabil HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
21. H. K. 49J, w	94	66	27%	30'	A		SP: Norm-EEG, flach HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
22. B. J. 39J, m	120	43	64%	40'	D4	tuberöse sklerose	SP: mittelgradig av. EEG, vereinzelt Krampfpotentiale HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
23. R. B. 52J, m	100	68	32%	50'	A		SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert

24. N. J. 25 J, w	83	57	31%	40'	A	SP: unregelmäßig, diffuse δ-Überlagerung HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
25. D. K. 48 J, m	90	34	62%	35'	B	SP: leicht unregelm. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
26. B. N. 55 J, w	94	84	11%	50'	D5	frühkindlich. Hirnschaden SP: leicht unregelm. EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
27. S. G. 45 J, m	86	64	26%	35'	C	SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: gering linksbetont Anomalien, keine wesentl. Änderung
28. K. A. 48 J, m	96	64	33%	35'	B	SP: Norm-EEG HV: -	SP: unverändert HV: unverändert
29. S. B. 20 J, m	78	44	44%	20'	A	SP: leicht unregelm. EEG HV: gering, laudil SP: Norm-EEG	SP: unverändert HV: unverändert
30. B. P. 33 J, m	81	42	40%	30'	D5	atrophie re. Körperseite p. frühkindl. Hirn- schaden. Hypo- plasie Carotis links SP: leicht unregelmäßig HV: -	SP: unverändert HV: gering zunehmende diff. δ-Fatigkeit
31. T. A. 36 J, m	90	56	37%	35'	A	Alkoholismus SP: frequenzlabiles EEG HV: -	SP: unverändert HV: 1'20" (20'pJ) bilat. synchron. 5-6c/s θ-Gr. persistierend bis 40'p. l. (linde d. bil.)
32. B. G. 19 J, m	80	47	42%	40'	C	Alkoholismus Schädel-Hirn- Trennen SP: unregelm. EEG, flache δ-Fatigkeit HV: -	SP: unverändert HV: aktiviert, bilat. δ-Gruppen, frontal betont

33.H.A.38J,m	148	84	38%	30'	C
34.H.M.44J,w	85	76	13%	20'	A
35.L.R.42J,w	90	42	52%	50'	A
36.B.G.29J,m	86	36	58%	35'	A
37.N.J.56J,m	103	85	17%	30'	A
38.B.A.34J,m	74	51	31%	20'	A

SP:Herdbefund re.temp.
HV:Spitzenpotentiale

SP:langsame occ.khythmen, 4c/s GR-Variante
HV:-

SP:leicht av.BPG
HV:-

SP:Norm-EEG
HV:4 flache, bilat. synchron. δ -wellen

SP:leicht av. EEG
HV:2'p 3c/s-SW links fronto-temp. betont

SP:Unregelmäßiges EEG

HV:-

SP:unverändert

HV:40" (20'pI) zunehmend bilat. synchron. δ -Gr. 3' (23'pI) ebenso

SP:unverändert

HV:2' (78mg.) bilat. synchron. δ -Gruppen. Bei BZ 76mg "Anfall" (psychogen), EEG normal

SP:unverändert

HV:3' (20'pI) zunehmend Herdbefund li. temp. Rückbildung nach Ende HV

SP:unverändert

HV:(26'pI) 1'2"dauernde bilat. synchron. δ , vereinzelt 3c/s δ -Gr.u. Serien, Rückbildung nach HV

SP:unverändert

HV:ab 1'40" (20'pI) höhere δ -wellen 3'20" bilat. synchron. 3c/s-S/W Gruppen ohne foc. Betonung

SP:4'pI bilat. synchron. δ -

Gruppe, ebenso 7', 7'20", 15', 16', 30', 45', 60'pI HV:60'pI durch HV aktiviert.

39. R.A. 33J, w	94	63	33%	50'	C	SP: unregelmäßiges EEG	SP: 1'20"pI höhere, bilat. synchr. δ - δ -Gruppe; zunehmende Frequenzverlangsamung 4'pI 11'pI (BZ 77mg%) S/W-Gruppe 1'später wiederholt HV: 22'pI (2'HV) zunehmend höhere bilat. synchr. δ - δ -Gruppen unabhängig von BZ-Höhe
40. R.D. 30J, m	72	53	26%	40'	C	SP: 7-8c/s GR, vereinzelt flache -Gruppen HV: -	SP: 10'pI hohe δ -Serie, ebenso 11'; 20'; 21'; HV: die hohen δ -Gruppen werden aktiviert (BZ 65mg% 20'); bis Ende der Ableitung (60'pI) bleiben die δ -Serien gleich häufig
41. E.D. 30J, w	53	44	17%	30'	A	SP: Norm-EEG, starke Überlagerung HV: -	SP: Ab 10'pI links-temp.-praeentral sharp waves HV: -
42. B.M. 54J, m	79	52	34%	50'	D6	Alkoholismus SP: Norm-EEG	SP: Ab 1'10"pI spontan bilat. synchr., flache δ - δ -Gruppen. Ab 20'pI flache δ 40', 50' bis 60'pI (Ende der Ableitung)
43. S.J. 33J, m	78	40	49%	40'	A	HV: - SP: leicht unregelm. EEG	HV: - SP: 15'pI spontane δ -Gruppe durch
44. O.I. 40J, w	132	66	50%	50'	A	HV: - SP: Norm-EEG	HV: 20' pI etwas aktiviert SP: 5'30"pI 1'dauernde 4c/s S/W-Muster 22' (Lidschluß aktiviert) 30' (b.off. Auge) 40', 60'pI ebenf. Krampfpotentiale
45. P.G. 36J, m	Patient nicht nüchtern!				C	HV: - SP: Norm-EEG HV: -	HV: 30"p. HV Beg. S/W-Muster SP: 5'pI, 10'20"-60'pI S/W-kompl. HV: 3'p. HV Beg. S/W-Muster

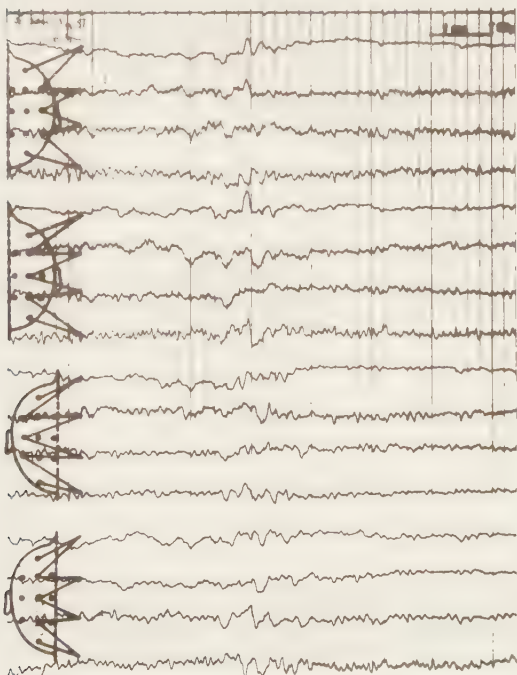
a) Befunde bei Epileptikern

- Bei 30 von 45 Patienten ist das Rastinon-EEG im Vergleich zum vorher abgeleiteten Routine-EEG in Ruhe und Hyperventilation unverändert (Nr. 1 - 30)
- Bei 6 Patienten ist das spontane Rastinon-EEG im Vergleich zum Routine-EEG ebenfalls unverändert. Während der 3-minütigen Hyperventilation zeigt sich jedoch im Rastinon-EEG eine Verlangsamung im Sinne einer Theta-Delta-Aktivität, die in einem Fall bis zum Ende der Ableitung persistiert (Nr. 31 - 36).
- Ein Patient, der bei Hyperventilation im Routine-EEG 3 c/s S/W-Muster zeigt, produziert diese Wellenformen ebenfalls im Rastinon-EEG verstärkt während Hyperventilation (20' p.I.). Gleichzeitig treten höhere Delta-Wellen auf (Nr. 37)
- Bei 8 Patienten ist das Rastinon-EEG in Ruhe gegenüber dem Spontan-EEG verändert. 4 Patienten zeigen z.T. schon kurz nach Injektion Gruppen und Serien langsamer Wellen im Delta- und

RA. 331 µV.

1' 20 p.I.

Theta-Bereich (Abb. 9 u. 10)



3 Patienten zeigen S/W-Gruppen (Abb. 11), ein Patient "sharp waves" (Nr. 38 - 45)

Abb. 9
Gruppe langsamer Wellen
1' 20" p.I.
Blutzucker 94 mg %

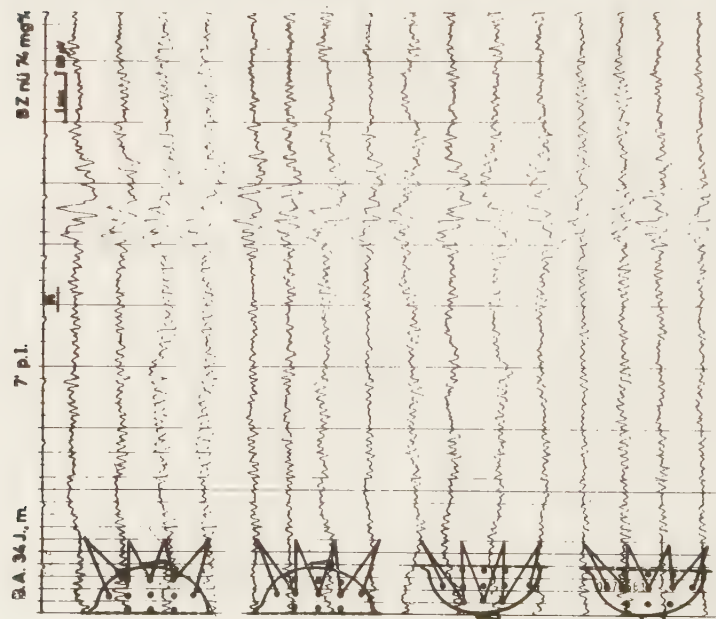


Abb. 10. Bilateral synchrone Theta-Gruppe
7 min. nach Tolbutamidinjektion (Nr. 38)

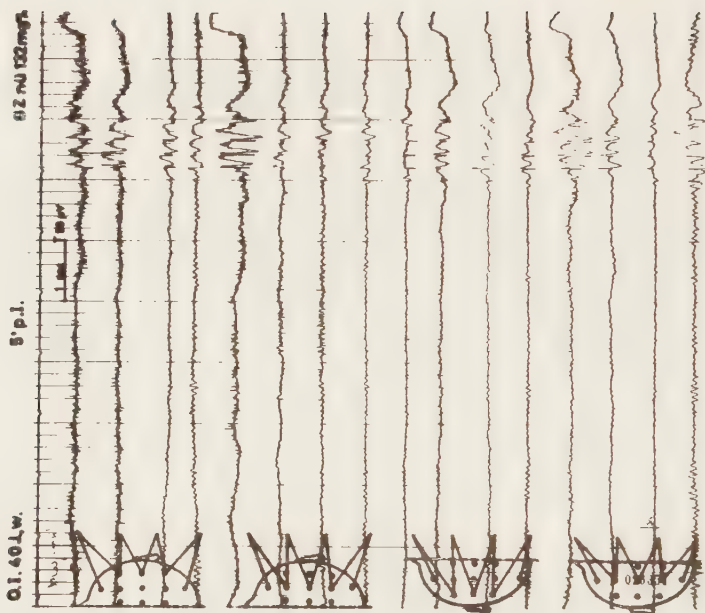


Abb. 11. 1 sec. dauerndes 4 e/s S/W-Muster
5 min. nach Tolbutamidinjektion (Nr. 44)

Bemerkenswert ist das frühe Auftreten der ersten Veränderungen bei dieser letzten Gruppe:

Bei 4 Patienten vor der 5. Minute p.I.

bei 3 Patienten zwischen der 5. und 10. Minute p.I.

bei 1 Patient in der 15. Minute p.I.

Die Veränderungen werden in 6 Fällen durch Hyperventilation zusätzlich aktiviert und persistieren meist bis zum Ende der Ableitung. Einer der 3 Patienten, die S/W-Muster zeigten, war bei der Rastinoninjektion nicht nüchtern. Die Krampfpotentiale traten von 5 min. p.I. bis zum Ende der Ableitung auf.

Bei diesen Patienten liegt der größte Blutzuckerabfall bei durchschnittlich 37' p.I. und hinkt 15 - 40 Minuten hinter dem ersten Auftreten der Veränderungen nach. Außer gelegentlich vorkommenden Initialsymptomen wie Kopfschmerzen, Schwitzen und Tremor kam es bei keinem der Patienten zu den Anzeichen eines hypoglykämischen Schocks, es traten in keinem Fall Krampfanfälle auf.

Der durchschnittliche Blutzuckerwert der gesamten Versuchsgruppe der Epileptiker betrug bei Testbeginn 88,4 mg % (64 - 148 mg %) und sank während des Versuches auf durchschnittlich 56,6 mg % (34 - 84 mg %) ab. Der prozentuale Abfall betrug somit 36 %. Bei den 8 Patienten, die Veränderungen zeigten, war der Blutzucker-Abfall nicht größer als bei den restlichen Probanden (35,5 %). Es liegt also kein direkt zu beobachtender Zusammenhang zwischen dem Abfall des Blutzuckerspiegels und den aufgetretenen EEG-Veränderungen einiger Patienten vor.

b) Befunde bei Patienten mit Inselzelltumoren.

Wesentlich schwerer waren die Veränderungen bei der Gruppe von 5 Patienten, bei denen ein Inselzelltumor diagnostiziert wurde. Der Nüchtern-Blutzucker schwankte zwischen 32 und 102 mg % (Mittelwert 57 mg %) und sank im Verlauf des Tolerantiamidtests auf 14 - 47 mg % (Mittelwert 29,6 mg %) ab. Der durchschnittliche Blutzuckerabfall betrug somit 48 %.

Diese Fälle sollen mit den Krankengeschichten einzeln diskutiert werden:

1. Fall:

Der 52-jährige Patient S.L., gebürtiger Jugoslawe, war von 1947 - 1950 inhaftiert. Sein Schwiegervater, ebenfalls inhaftiert, sah eines Tages, wie der Patient seinen Schritt verlangsamte und einen starren Gesichtsausdruck bekam. Auf die Frage nach seinem Befinden konnte er nicht antworten. Erst nach einigen Minuten war er wieder imstande normal zu gehen und zu sprechen. Die Anfälle nahmen in der folgenden Zeit an Häufigkeit und Intensität zu, sie waren mit Schweißausbrüchen und Konzentrationsschwäche verbunden, ließen sich aber durch Nahrungszufuhr vermeiden. Nach der Entlassung aus der Haft kam es auch zu Bewußtseinsverlusten, der Patient wurde mehrmals auf der Straße aufgegriffen, weil er taumelte oder vom Fahrrad fiel.

In tiefer Bewußtlosigkeit wurde der Patient 1954 in die Universitätsklinik Zagreb eingeliefert (mit tonisch-klonischen Krämpfen und Zungenbiß), wo ein Inselzelladenom diagnostiziert wurde. bei der anschließenden Operation wurde ein hühnereigroßes Insulinom aus dem Pankreasschwanz entfernt.

Im Anschluß an die Operation fühlte sich der Patient wohl, bis 1957 wieder hypoglykämische Anfälle auftraten, die aber mit Fruchtsäften und Obst beherrscht werden konnten. 1965 kam es erneut zu bewußtseinsverlusten. In der Universitätsklinik Zürich wurde ein Rezidiv diagnostiziert, der Kranke ließ sich jedoch nicht operieren.

Anfang 1967 kam der Patient zur Aufnahme hier. Er befand sich in einem praecomatösen Zustand, schwitzte stark, die Reflexe waren herabgesetzt, das Bewußtsein getrübt. Der Blutzucker lag bei 30 mg %, nach dem Essen trat sofortige Besserung ein. Hungerversuch, Glucagonbelastung und Rastinontest ergaben Insulinwerte über 500 μ E Insulin/ml. Der Blutzucker sank dabei unter 10 mg %, der Patient war nicht mehr ansprechbar. Krampfanfälle wurden nicht beobachtet.

Das Ruhe-EEG (153/67) des Patienten ist leicht unregelmäßig, auf Augenöffnen gut blockiert.

Im Rastinon-EEG (170/67) wird bereits 5 Minuten nach Injektion der Grundrhythmus unregelmäßiger. Es finden sich vermehrt flache, diffuse Theta-Frequenzen. Die Reaktion auf Augenöffnen ist erhalten.

10 Minuten p.I. erscheinen zunächst in Abständen von 10-20 Sek. bilateral synchrone Theta-Gruppen.

In Hyperventilation 12 Min. p.I. 20" nach Hyperventilationsbeginn bilateral synchrone Delta-Gruppen, die während weiterer Hyperventilation länger werden, höhere Amplituden haben und an Häufigkeit zunehmen.

Ab 20 Min. p.I. zeigt das EEG langsame Hintergrundtätigkeit bei allmählichem Verschwinden der Alpha-Rhythmen. Klinisch zeigt der Patient rhythmische Schmatz- und Kaubewegungen bei zunehmender Unruhe. 20 Sek. p.I. von Glucose (20 ml, 50 %) ist das ursprüngliche Kurvenbild wiederhergestellt.

Der Blutzucker betrug während der Provokation:

nüchtern	60	mg %
10'	39,3	"
20'	27,3	"
25'	24,3	"
28'	20,0	"

Zusammenfassung

Ab 5' p.I. von Rastinon entwickeln sich in einem unregelmäßigen Ausgangs-EEG abnorme Rhythmisierungsvorgänge in Form bilateral synchroner Delta-Gruppen und Serien. Bei Beginn der klinischen Symptome (Bewußtseinseinschränkungen) ist das EEG bereits massiv allgemeinverändert. Diese Allgemeinveränderungen bilden sich nach Injektion von Glucose sofort zurück.

2. Fall:

Der 57-jährige Patient R.P. hatte seinen ersten Anfall während einer Nachtschicht. Um Mitternacht hatte er das letzte Mal gegessen, um 6 Uhr morgens konnte er auf einmal nur noch verschwommen sehen und hatte starkes Flimmern vor den Augen. Es kam zu Halbseitenanfällen rechts. Nach kurzer Bewußtlosigkeit konnte er wieder aufstehen und sich auf eine Bank setzen.

Zwei Monate später fühlte er sich bald nach einem normalen Frühstück müde. Er wurde wieder bewusstlos und krampfte am ganzen Körper. Im Krankenhaus, in das er eingeliefert wurde, hatte er zwei Tage später einen gleichartigen Anfall mit ebenfalls mehrstündiger Bewußtlosigkeit.

Bei einem Insulinbelastungstest wurde er sofort nach der Injektion ohnmächtig. Danach war er müde und schwitzte stark. Er wurde mit Traubenzuckerinjektionen behandelt und hier in die Klinik eingeliefert.

Der morgendliche Nüchternblutzucker des Patienten lag um 40 - 60 mg %. Zeitweise waren geistige Verlangsamung und Schwierigkeiten beim Sprechen zu beobachten, außerdem klagte der Kranke über Parästhesien der rechten Extremitäten. Zwei Anfälle zeigten Symptome, die an eine Hypoglykämie erinnerten und konnten durch Glucosezufuhr günstig beeinflußt werden. Bei der Operation wurde ein kirschgroßes Adenom enucleiert, die Blutzuckerwerte normalisierten sich und der Patient konnte in gutem Zustand entlassen werden.

4 Jahre später, im Sommer 67, war der Patient oft "geistig abwesend". Es kam zu einem Krampfanfall 20 Min. nach dem Frühstück, der 15 Min. gedauert haben soll. In der Klinik wurden 2 Anfälle beobachtet, die wie cerebrale Krampfanfälle imponierten. Dabei war während des Anfalls im Heparinblut keine Glucose nachweisbar. Die Insulinbestimmung ergab 260 uE/ml.

Das Ruhe-EEG (776/67) des Patienten zeigt einen gut ausgeprägten regelmäßigen Grundrhythmus mit positivem Lidschlußeffekt.

In Hyperventilation ab 40" nach Beginn vereinzelt erst flache, später höhere Theta-Gruppen, die gegen Ende der Hyperventilation zunehmen und das Ende der Hyperventilation 2 Min. überdauern.

Normales Ruhe-EEG mit gering erhöhter Hyperventilationslabilität.

Vor dem Rastinon-EEG (777/67) bietet sich bei einem Glucosespiegel von 50,6 mg % (wahre Glucose) ein normales Kurvenbild. 3 Min. nach i.V. Applikation von Rastinon zunehmende Theta-Tätigkeit, teilweise in bilateral synchronen, flacheren und

höheren Gruppen von Theta-Wellen. Lidschlußeffekt vorhanden.

10 Min. p.I. nicht focal betonte Delta-Gruppen, reichlich steile Wellen (Blutzucker 36 mg % wahre Glucose).

12 Min. p.I. Lidschlußeffekt ungenügend

20 Min. p.I. fast kontinuierliche, höhere Delta-Hintergrund-tätigkeit, die sich frontal am ausgeprägtesten darstellt.

21 Min. p.I. Injektion von 300 ml 50-prozentiger Glucose.

25 Sec. nach Injektion ist das normale Kurvenbild wiederhergestellt.

Blutzucker (HAGEDORN-JENSEN), Serumglucose und Seruminsulin während der Provokation:

	BZ (H.-J.)	Serumglucose	Insulin
nüchtern	50 mg %	31 mg %	64 μ E
10'	41 mg %	36 mg %	200 μ E
20'	33 mg %	8 mg %	920 μ E

Bei dem Patienten wurde außerdem ein EEG nach der Gabe von Diazoxide geschrieben (839/67).

Die im ersten Ruhe-EEG nachweisbare Hyperventilationslabilität tritt auch hier in Erscheinung. 2' 40" p.Hyperventilation bilaterale Theta-Gruppe. Sonst keine Hyperventilationsveränderungen.

Nach Diazoxide waren keinerlei Veränderungen des Kurvenbilds durch Rastinon zu beobachten. Der Blutzucker stieg von nüchtern 80 mg % auf 140 mg % nach 20 Min. an und schwankte dann bis zur 90. Min. zwischen 50 und 100 mg %.

Bei der Operation war im Pankreascorpus und -schwanzbereich nichts zu finden. Daraufhin wurde eine totale Pankresektomie durchgeführt. Durch die histologische Untersuchung wurde ein kirschgroßes Adenom im Pankreaskopf sichergestellt.

3. Fall:

Die 47-jährige Patientin R.B. wurde nach einem akuten Bewußtseinsverlust in unsere Klinik verlegt. Bei der Aufnahme war sie zeitlich und örtlich gut orientiert. Die Sprache war etwas klosig, außer einer geringgradigen Konvergenzschwäche war im Bereich der Hirnnerven nichts Pathologisches festzustellen. Die Extremitäten-Reflexe waren sehr lebhaft, beim

Romberg'schen Stehversuch kam zeitweise Schwindelgefühl mit einem Zug nach links auf. Die Oberflächensensibilität im Bereich der Hände und Füße war deutlich herabgesetzt.

Die Anamnese ergab, daß sich die Patientin seit Januar 64, fast 2 Jahre vor ihrer stationären Aufnahme, müde und abgeschlagen fühlte. Sie war sehr nervös, hatte keine Freude an der Arbeit und klagte über sehr großen Appetit. Vor allem am Morgen beim Zubereiten des Frühstücks bemerkte sie eine überstarke Müdigkeit, allgemeine Unruhe, Zittern der Hände sowie Schweißausbrüche. Später wurden Hände und Füße vorübergehend gefühllos und pelzig. Auch gab sie an, mehrmals unter Krämpfen bis zu 30 Minuten bewußtlos gewesen zu sein.

Im Hungerversuch zeigte sich nach 7 Stunden ein stark erniedrigter Glucosespiegel von 37 mg %, im Rastinon-Belastungstest ergab sich nach 60 Minuten ein Wert von 11 mg %. Der Serum-insulinspiegel stieg auf hohe Werte an. In der simultanen coeliaca-mesenterica superior-Angiographie kam im Bereich des Pankreasschwanzes eine etwa bohngroße Parenchymanfärbung zur Darstellung.

Die Patientin befand sich während einer Ruhe-Ableitung (1017/65) in einem Dämmerzustand. Die vegetativen Zeichen der Hypoglykämie fehlten. Die Kranke kam Untersuchungsaufforderungen nach, vergaß sie jedoch schon nach kurzer Zeit. Bei der EEG-Ableitung öffnete sie immer wieder die Augen und versuchte, sich vom Stuhl zu erheben. Neurologisch war außer beidseitigem Babinski und sehr lebhaften Reflexen kein Befund.

Das Kurvenbild zeigt 2 - 8 c/s dauernde, sehr hohe, bilateral synchrone Delta- und Sub-Delta-Gruppen, die frontal ihre höchste Amplitude haben. Bei Augenöffnen verschwinden die hohen Delta-Gruppen. Zahlreiche steile Formen (sog. triphasische Wellen). (Abb. 12)

Bei einer Rastinon-Provokation (874/66) zeigen sich weder im vorausgegangenen Spontan-EEG noch während der Provokation selbst irgendwelche Veränderungen.

Der Blutzucker sank von dem Nüchternwert 102 mg % auf 47 mg % nach 45 Min. ab.

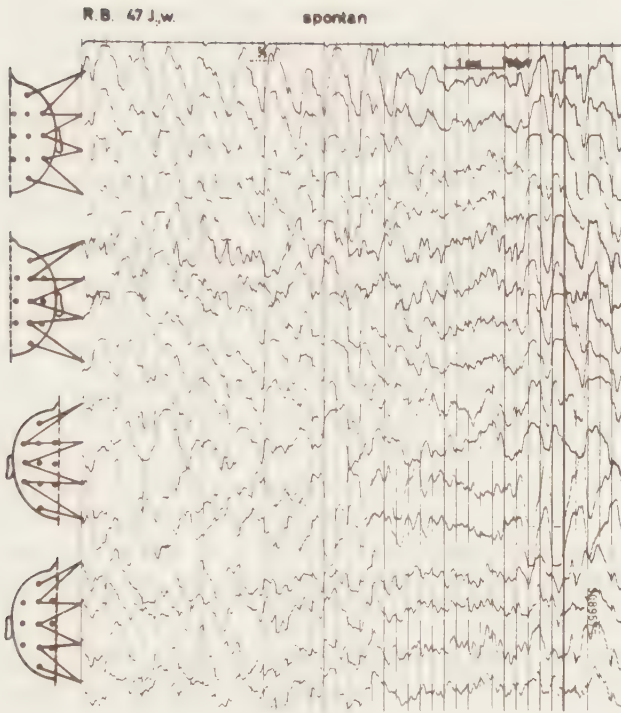


Abb. 12
Sog. triphas.
Wellen im
Spontan-EEG

Zusammenfassung

Abnorme Rhythmisierung in Form hoher, bilateral synchroner, frontal betonter Delta-Subdelta-Gruppen mit triphasischen Wellen ohne Krampfpotentiale im Ruhe-EEG. Das Rastinon-EEG ist ohne Veränderungen im Sinne einer Hypoglykämie.

Bei der Operation wurde eine etwa walnußgroße Geschwulst entfernt (am oberen Rand des Pankreaskörpers), das histologisch als infiltrierend wachsendes, kleinzelliges Karzinom identifiziert wurde. Der Blutzucker lag postoperativ bei 87,5 mg %.

4. Fall

Aus der Anamnese der 32-jährigen Patientin G.U. ist hervorzuheben, daß sie ein Jahr vor ihrer Aufnahme in die Klinik zum ersten Mal morgens schwer erweckbar war und erst nach dem Frühstück recht zu sich kam. Zwei Monate später, im Anschluß an eine anstrengende Bergtour, erwachte die Patientin

nicht mehr. Bewußtlos wurde sie in ein Kreiskrankenhaus gebracht, wo sie nach einer Traubenzuckerinjektion wieder erwachte. Seit dieser Zeit kam es immer wieder zu Anfällen von Bewußtlosigkeit in den Morgenstunden. Eine neurologische Untersuchung verlief im wesentlichen ergebnislos, das EEG ergab ein pathologisches Hirnstrombild mit mittelgradigen Veränderungen im Sinne einer Dysrhythmie, die in Hyperventilation zunahmen und eine leichte Ausbreitung nach frontozentral aufwiesen. In den folgenden Monaten häuften sich die Anfälle, sie traten nunmehr auch am Tage meist nach Aufregungen auf. Da die Patientin herausfand, daß sie diese Anfälle durch Zuckeraufnahme verhindern konnte, organisierte sie einen Freundeskreis, der sie überwachte und ihr nötigenfalls den Zucker verabreichte. Seit zwei Wochen vor der Aufnahme traten die Anfälle täglich auf, ohne daß sie durch zweimalige, nächtliche Zuckeraufnahme verhindert werden konnten. Heißhunger und Schweißausbrüche beobachtete die Patientin nicht, das Initialsymptom der Bewußtlosigkeit waren lediglich Verwirrheitszustände.

Die klinische Untersuchung ergab keinen wesentlich von der Norm abweichenden Befund. Das Blutzucker-Tagesprofil wies auffällig niedrige Werte auf. Im Hungerversuch traten nach 12 Stunden die ersten Symptome eines hypoglykämischen Schocks in Form einer Bewußtseinstörung auf, wobei der Blutzucker auf 24 mg % abgesunken war. der Insulinspiegel im Serum war auf das 6-fache der Norm erhöht. Das coeliaca-mesenterica-superior-Angiogramm zeigte eine tumorverdächtige Parenchymanfärbung im Pankreasopfbereich.

Das Ruhe-EEG (566/66) zeigt einen sehr steilen unregelmäßigen 10 - 11 Grundrhythmus mit zahlreichen überlagerten diffusen 4 - 6 c/s

Wird bei Augenöffnen ausreichend blockiert.

In Hyperventilation erscheint 15" nach Hyperventilationsbeginn eine bitemporale, betonte Theta-Gruppe. 1'40" p. Hyperventilation 3" dauernde, hohe, bilateral synchrone Delta-Gruppe. Wiederholung nach 10", Dauer 5". Während der folgenden 40" werden die Abstände zwischen den einzelnen Delta-Gruppen kürzer. Durch Augenöffnen Blockierung langsamer Wellen.

Ab 3'50" p. Hyperventilation frontal betont fast kontinuierliche Delta- und Sub-Delta-Hintergrundaktivität, die sich auch nach Ende der Hyperventilation nicht zurückbildet.

Ab 1' p. Hyperventilationsende wieder in rhythmischen Abständen von etwa 10" hohe Delta-Gruppen, die jetzt auf Augenöffnen nicht mehr blockiert werden. Der Blutzucker betrug bei dieser Ableitung 17 mg % wahre Glucose.

Während beim Rastinon-EEG (567/66) bis zu Beginn der Injektion der Grundrhythmus noch gut abgesetzt ist, macht dieser jetzt einer kontinuierlich hohen Delta-Tätigkeit Platz, die auf Augenöffnen nicht mehr blockiert wird.

Der Blockierungseffekt bei Augenöffnen verhält sich wechselnd. So wird z.B. 2 Min. nach Injektion von Rastinon wieder ein on and off-Effekt deutlich. Ab 3 Min. nach Injektion wieder abnorme Rhythmisierungsvorgänge in Form von bilateral synchronen Gruppen und Serien langsamer Wellen in regelmäßigen Abständen.

In Hyperventilation (10 Min. p.I.) zeigt sich eine Häufung der Delta-Gruppen. Während der 2ten Hyperventilation (35 Min. p.I.) erscheinen dieselben Veränderungen wie bei der ersten Hyperventilation in Ruhe.

Blutzuckerwerte (enzymatisch) und Insulinspiegel im Serum während des Rastinontests:

BZ	nüchtern	40,6	66,4 µE Insulin
	10	34,6	188,0 µE Insulin
	20	35,0	
	30	35,0	
	40	37,2	100,0 µE Insulin
	50	40,0	
	60	35,4	
	75	37,0	

Zusammenfassung

In einem unregelmäßigen Ausgangs-EEG werden schon kurz nach Hyperventilationsbeginn fronto-temporal betonte, bilateral synchrone Gruppen und Serien langsamer Wellen aktiviert, die im Verlauf der Hyperventilation an Häufigkeit und Dauer zu-

nehmen. Die Veränderungen bilden sich erst 2 Min. nach Hyperventilationsende unvollkommen zurück und werden etwa 20 Min. nach Injektion von Rastinon erneut aktiviert. Die Reaktion auf Augenöffnen ist unterschiedlich.

Charakteristisch an dieser Kurve ist das Kommen und Gehen von Anomalien in Form einer erhöhten Hyperventilationslabilität, Verlangsamung und Unregelmäßigwerden des Grundrhythmus und abnorme Rhythmisierungsvorgänge. Krampfpotentiale treten nicht auf.

Bei der Operation, der die Patientin daraufhin zugeführt wurde, ließ sich ein etwa kirschgroßes, subserös gelegenes Inselzelladenom enucleieren. Der Blutzuckerspiegel, der postoperativ zunächst auf diabetische Werte anstieg, regularisierte sich spontan innerhalb von 4 Tagen. Die internistische Kontrolluntersuchung ergab einen völlig stabilisierten Kohlenhydratstoffwechsel.

5. Fall

Aus der Vorgeschichte des 18-jährigen Patienten P.F. war zu erfahren, daß er seit früher Kindheit die Gewohnheit hatte, Zucker zu sich zu nehmen. Er galt als ausgesprochen "verfressen". In den letzten Jahren wurde er zunehmend vergeßlich, unaufmerksam und interesselos, sodaß er Mühe hatte, in der Schule mitzukommen. Seit etwa zwei Jahren klagt er über Müdigkeit, die verschwindet, wenn er viel ißt. Vier Wochen vor der ersten Aufnahme in die Klinik wurde im Anschluß an Alkoholgenuß eine ungewöhnlich lange "Schlafdauer" beobachtet. Der Patient war für 1 1/2 Tage schlaftrunken und benommen, und hatte zudem Schwierigkeiten beim Sprechen. Zwei Tage später erfolgte ein generalisierter Krampfanfall mit Bewußtseinsverlust und spontanem Urinabgang. Der konsultierende Psychiater wies ihn wegen "katatonischen Stupors" in die Nervenklinik ein, wo er 3 Tage bis zur Ableitung eines EEG's verblieb. Wegen des Verdachts auf Hyperinsulinismus wurde der Kranke in unsere Klinik verlegt.

Bei seiner Aufnahme bot der Kranke eine Bewußtseinsstörung

im Sinne einer Somnolenz. Der Blutzuckerspiegel betrug 42 mg%, der neurologische Befund war unauffällig. Nach 36-stündigem Hungern konnte ein Blutzucker von 21 mg % (enzymatisch) festgestellt werden. Hierbei war das Bewußtsein getrübt.

Bei einer Insulinbestimmung vor und während eines Anfalls stiegen die Werte von 135 μ E/ml auf über 500 μ E/ml (Normalwert 20 μ E/ml). Angiographisch und röntgenologisch konnten keine eindeutigen Befunde erbracht werden.

Das Ruhe-EEG (633/66) zeigte bei 43 mg % Blutzucker keinen Alpha-Rhythmus, vorwiegend flache Theta-Delta-Aktivität mit vereinzelt, bilateral synchronen, frontal betonten Delta-Gruppen.

Ab 1'40" nach Hyperventilationsbeginn Aktivierung der bilateralen Gruppen und Serien langsamer Wellen. Allmähliche Rückbildung der Hyperventilationsveränderungen.

Bei einem Rastinon-EEG (ohne Blutzuckerbestimmung) nach einem Hungertag (677/66) zeigt sich ein deutlich verlangsamter Grundrhythmus mit bilateral diffuser, flacher Theta-Tätigkeit im Sinne des leicht allgemeinveränderten EEG. Nach Lidschluß Aktivierung eines sehr spärlichen 9 c/s Alpha-Rhythmus. Hyperventilation aktiviert keine zusätzlichen Anomalien.

Bei der zweiten Hyperventilation 22' p.I. ab 40' nach Hyperventilationsbeginn Amplitudenzunahme der langsamen Aktivität, besonders frontal. Bis zu 45' p.I. keine Änderung des Kurvenbildes. Glucose i.v. bessert die Anomalien nicht!

Zwei weitere Ableitungen unter Rastinon (735/66 und 763/66) ergaben bei nur geringem Blutzuckerabfall keine wesentlichen Veränderungen gegenüber den Ableitungen in Ruhe. Erst beim vierten Versuch, bei dem das Seruminsulin mitbestimmt wurde, zeigten sich schwere, für die Hypoglykämie spezifische Veränderungen (1002/66): Spontan stark verlangsamte Grundtätigkeit mit bilateral synchronen, frontal betonten Gruppen hoher Delta-Wellen. Keine Reaktion bei Augenöffnen. Während der Hyperventilation starke Zunahme der Gruppen langsamer Wellen (Abb. 13). Bereits 7' p.I. Zunahme der gruppierten langsamen Wellen, die besonders zwischen der 10. und 20. Min. deutlich wird. Ab 20' werden die Delta-Gruppen länger, vorher 3-7 sec. jetzt 12-16 sec. (Abb.14),

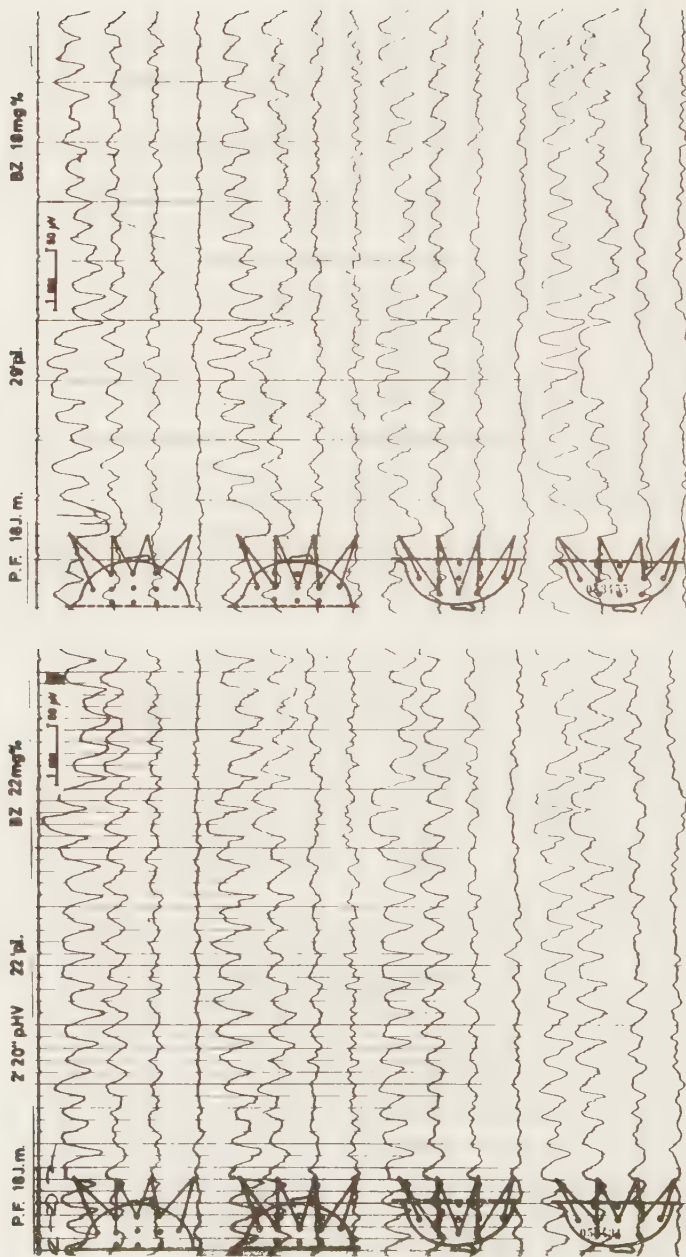
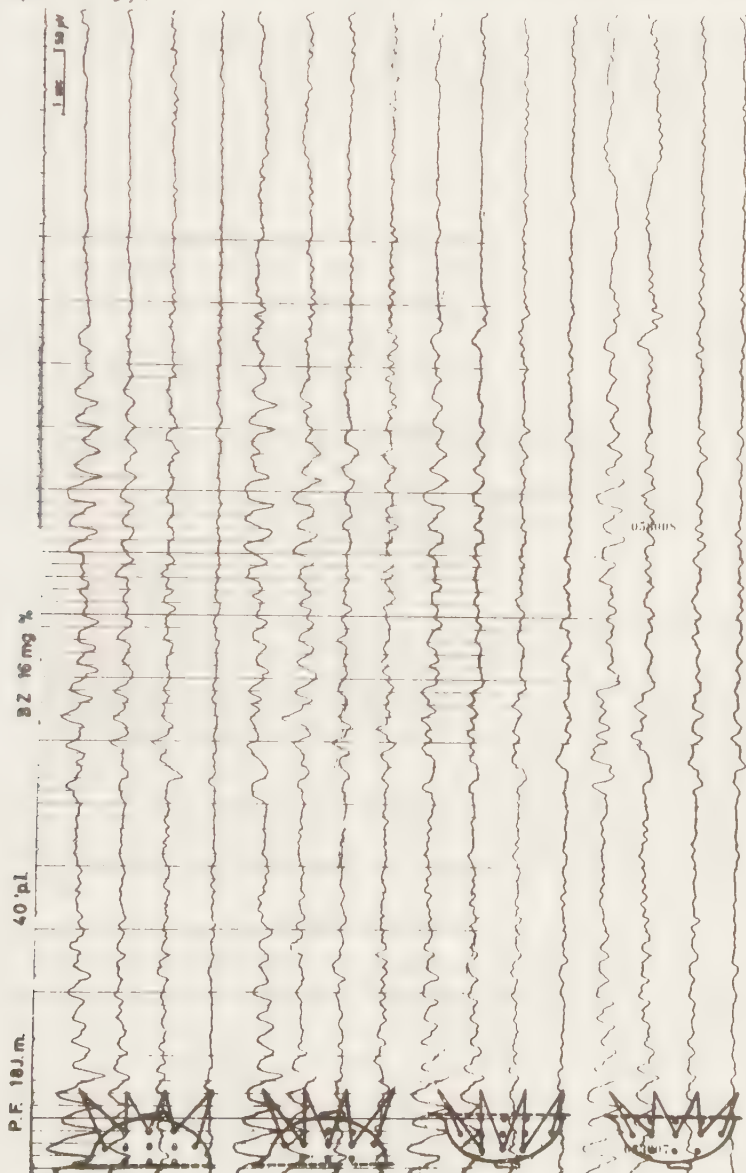


Abb. 13. Patient mit Inselzelladenom. Starke Zunahme der Gruppe langsamer Wellen während Hyperventilation.

Abb. 14. 12 - 16 sec. dauernde Delta-Gruppen 29 min. nach Tolbutamidinjektion.

mit Abständen von nur wenigen Sekunden Pause. Ab 30' p.I. herrscht eine kontinuierliche, hohe Delta-Tätigkeit vor (Abb. 15).



Folgende Abbildung stellt die Schwankungen im Blutzucker- und Insulinspiegel während der Ableitung dar (Abb. 16):

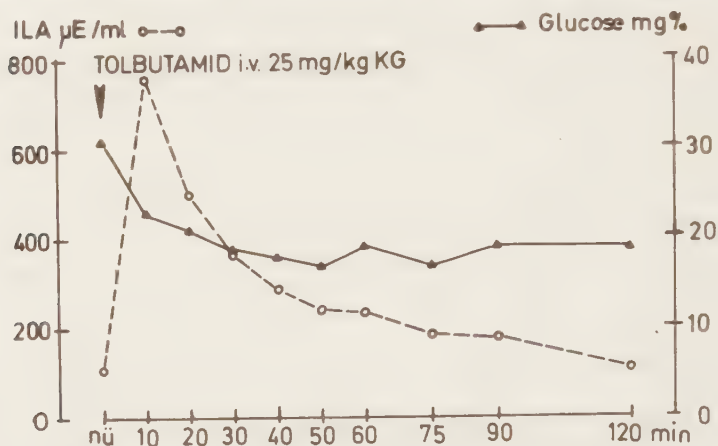


Abb. 16 Blutzucker und Seruminsulinkurve bei P.F. 18 J. m nach Tolbutamidinjektion.

Bei der Operation fand sich ein gut erbsgroßer Tumor am Übergang vom Pankreaskörper zum Schwanz. Histologisch wurde ein Adenom gesichert. Postoperativ stieg der Blutzucker auf zu hohe Werte an (max. 172 mg %), nach 8 Tagen hatte er sich in etwa normalisiert.

Tage nach dem Eingriff erlitt der Patient einen generalisierten Anfall mit tonisch-klonischen Krämpfen und Schaum vor dem Mund. Der Blutzucker betrug während des Anfalls 101 mg %! Zwei Wochen später erfolgte ein zweiter Anfall, bei dem ein Blutzucker von 105 mg % gemessen wurde.

Ein postoperativ geschriebenes Ruhe-EEG (19/67) zeigt einen verlangsamten Grundrhythmus mit diffuser, flacher Theta-Überlagerung. Durch Hyperventilation aktiviert; vereinzelt flache Delta-Gruppen. Der Lidschlußeffekt ist angedeutet positiv.

Bei der postoperativen Ableitung unter Rastinon (73/67) fiel der Nüchternblutzucker von 80 mg % auf 62 mg % nach 60 Min.

al. Es zeigte sich ein flacher, unregelmäßiger 8 c/s Grundrhythmus, der bei Augenöffnen blockiert wird. Außerdem eine geringe diffuse Theta-Überlagerung.

Diese Spontananomalien bei normaler Stoffwechsellage weisen auf eine irreversible Encephalopathie hin, die durch die lange bestehende Narkotomangelanoxydose hervorgerufen wurde. Klinisch wird dies durch die persistierenden cerebralen Anfälle bestätigt.

e) Kontrollgruppe von Normalpersonen mit gleichzeitiger Intervallanalyse

Zu der Gruppe der 20 Anfallskranken wurde eine Kontrollgruppe von 25 gesunden Probanden unter denselben Versuchsbedingungen einem Tolazamidtest mit gleichzeitiger EEG-Ableitung und Frequenzanalyse unterzogen. Es sollte damit vor allem geklärt werden, ob das Auftreten der EEG-Veränderungen von der ersten bis zur 15ten Minute bei der Gruppe von 8 Epileptikern eventuell eine Drogenwirkung des Narkotom darstellen könnte, da es mit dem Abfall des Blutzuckers so kurz nach der Injektion nicht erklärt werden kann.

Bei dieser Versuchsgruppe handelt es sich um 21 Männer und 4 Frauen im Alter von 19 bis 51 Jahren.

Der Nuchternblutzucker schwankte zwischen 60 und 88 mg % (Mittelwert 73 mg %) und sank im Verlauf der Untersuchung auf Werte zwischen 24 und 56 mg % ab (Mittelwert 42 mg %). Der mittlere prozentuale Abfall betrug 47 % nach einer Zeit von durchschnittlich 37 Minuten. Der Blutzucker wurde nüchtern nach 15, 30 und 45 Minuten bestimmt.

Während der 40 minütigen Ableitung kam es bei keinem der Probanden zu einer wahrnehmbaren Veränderung im Ruhe-EEG. Weder zunehmende Verlangsamung noch Gruppen und Serien langsamer Wellen im Theta- und Delta-Bereich noch "typische" Anfallszustate wie G/W-Gruppen und "sharp waves" konnten beobachtet werden. Nur 4 Probanden zeigten während 3-minütiger Hyperventilation 20 Minuten p.l. eine starke Verlangsamung der Grundaktivität, die in einem Fall zu gruppiertem, in zwei

anderen Fällen zu kontinuierlichem Auftreten von Wellen im Theta- und Delta-Bereich führte. Diese Veränderungen bildeten sich nach Beendigung der Hyperventilation rasch zurück. Es handelte sich dabei um junge Probanden, die sehr kräftig hyperventilierten. Deshalb sind diese Veränderungen nicht als pathologisch zu werten.

Klinisch traten als Zeichen der Hypoglykämie bei einigen Patienten vegetative Symptome wie Schwitzen und Frieren, Zittern und Hungergefühl auf. Ein Patient klagte über Taubheitsgefühl im 3. und 4. Finger. Fast alle Probanden gaben Kopfschmerzen an, die wohl zum größten Teil vom Druck der Gummihaut herührten.

Die intervallanalytische Auswertung der Versuchsreihe 25 gesunder Probanden mit induzierter Hypoglykämie ergab keinen mit dem Blutzuckerspiegel parallel abfallenden Alpha-Theta-Index.

Niedrigster α/θ -Index	25' vor	stärkstem BZ-Abfall	1 Proband
"	15' vor	"	5 Probanden
"	10' vor	"	3 "
"	5' vor	"	5 "
"	gleichzeitig		
		mit"	6 "
"	5' nach	"	1 "
"	10' nach	"	4 "

In 20 Fällen geht also der niedrigste Alpha-Theta-Index dem tiefsten Blutzuckerspiegel voraus oder trifft mit ihm zusammen, während er in 5 Fällen hinterherhinkt.

Hierbei wurden die Indexwerte der 1. und 15. Minute p.I. nicht berücksichtigt, da sie, anscheinend durch die psychische Belastung des Tests, zu unterschiedliche Werte vermitteln. Bei 13 Probanden steigt der Index von der 1. bis zur 15. Minute an, bei 11 fällt er ab, während er bei einer Versuchsperson gleichbleibt.

Kontrolluntersuchungen bei 5 dieser Probanden ohne Injektion von Rastinon und nicht im Nüchternzustand, jedoch während ebenfalls 40 minütiger EEG-Schreibung ergaben auch größere Schwankungen im Alpha-Theta-Bereich, die sich jedoch immer

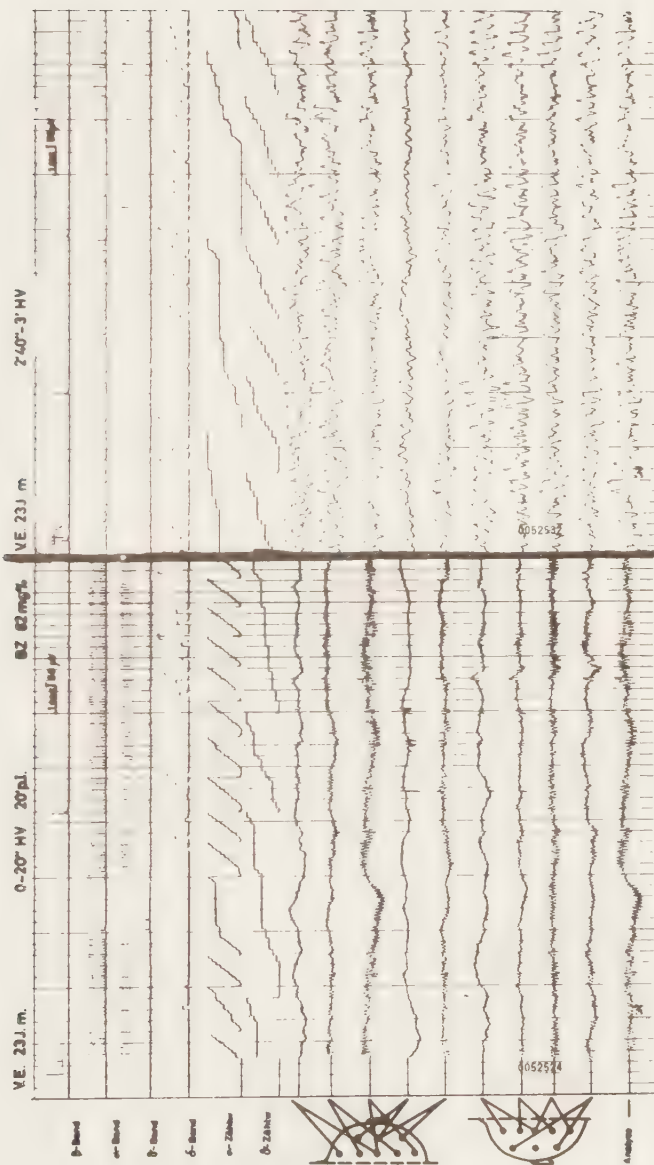


Abb. 17. Intervallanalyse des EEG'S eines gesunden Probanden in den ersten und letzten 20 sec. der 3-minütigen Hyperventilation 20 min. nach Tolbutamidinjektion. Abfall des Alpha/Theta-Index von 4,35 auf 0,38.

Intervallanalytische Auswertung der EEG's von Normalpersonen

während induzierter Hypoglykämie

Name Alter Geschlecht	ALPHA / THETA - INDEX										
	Blutzucker nüchtern	Blutzucker Tiefstwert	Abfall in %	Tiefstwert nach... min	1. min P.I	15. min P.I	20. min P.I	30. min P.I	40. min P.I	1. min HV	3. min HV
G. J. 42J, m	74	40	46%	35'	2,80	3,14	4,84	5,20	3,15	3,80	3,05
B.X. 19J, m	86	42	51%	45'	6,85	9,60	6,50	5,90	4,00	5,60	4,95
S.H. 35J, m	60	44	27%	45'	3,70	1,38	1,70	1,31	1,28	1,73	1,40
H.E. 45J, w	82	56	32%	40'	3,08	3,20	3,12	3,67	2,95	2,77	2,20
R.P. 26J, m	84	34	60%	45'	5,75	3,55	4,84	3,70	3,85	4,35	4,00
O.K. 28J, m	82	40	51%	30'	2,07	2,50	2,47	4,35	3,55	4,70	3,65
R.P. 22J, m	72	44	39%	30'	3,07	2,18	2,34	2,46	2,56	2,93	2,49
H.H. 26J, m	70	36	49%	40'	2,36	2,55	3,70	2,04	1,44	2,75	2,28
M.E. 20J, w	84	38	55%	45'	2,90	2,90	3,20	2,50	3,10	2,75	2,72
B.H. 45J, m	82	40	51%	45'	2,80	2,43	3,50	3,40	5,32	3,25	3,20
S.S.R. 38J, m	72	56	22%	45'	3,84	3,74	3,65	3,40	3,35	4,45	3,40
O.H. 24J, m	72	44	39%	30'	3,80	4,70	4,15	5,08	4,76	3,96	3,64
H.A. 21J, m	88	40	53%	35'	2,24	2,77	2,86	2,68	2,76	2,66	2,03
R.E. 35J, w	74	44	41%	45'	4,45	4,35	3,74	3,12	3,44	4,05	4,29
S.W. 35J, m	76	40	46%	30'	3,64	2,72	3,89	3,68	2,80	4,05	3,05
S.F. 48J, m	78	48	38%	35'	3,34	3,45	2,38	3,68	3,73	3,30	2,78
S.S.A. 42J, w	82	46	44%	30'	2,50	2,82	2,93	2,60	3,18	3,03	2,91
H.P. 24J, m	80	36	55%	30'	2,25	2,08	1,95	1,88	1,51	1,92	1,02
M.P. 51J, m	70	24	66%	30'	5,60	5,23	6,30	4,55	2,56	5,74	3,05

W. J. 36J, m	80	56	30%	45'	1,98	2,44	3,00	2,90	2,72	3,00	2,55
V. E. 23J, m	86	48	44%	30'	5,10	4,65	5,50	3,60	4,25	3,18	0,79
S. H. 49J, m	84	30	64%	45'	2,43	2,48	2,23	2,50	2,82	2,25	2,70
D. K. 25J, m	88	52	41%	30'	1,53	1,82	2,28	1,53	2,10	1,82	0,65
R. M. 41J, m	84	30	64%	30'	1,58	1,63	2,02	1,53	2,19	2,06	2,76
U. M. 30J, m	84	44	47%	30'	2,94	2,50	2,43	2,51	2,10	2,16	0,75

Kontrollgruppe in Normoglykämie (nicht nüchtern)

R. P. 26J, m	3,15	2,50	2,00	1,88	1,86	3,49	3,55
O. K. 28J, m	2,13	3,68	3,12	2,88	3,17	2,07	2,32
H. P. 24J, m	3,33	2,90	3,47	2,55	2,52	2,35	1,68
W. J. 36J, m	3,65	3,75	4,46	3,53	4,10	3,95	3,20
V. E. 23J, m	4,18	3,92	3,90	4,62	3,65	2,45	1,94

in dem für das Normal-EEG charakteristischen Index-Bereich von 2,0 bis 10,0 bewegen. Sicher sind Ermüdung oder auf der anderen Seite zunehmende Unruhe (langes Sitzen, zunehmender Druck der Kopfhaut), Ursache dieser Schwankungen, die natürlich auch beim Rastinon-EEG, wo noch ungünstigere Bedingungen herrschen, besonders berücksichtigt werden müssen.

Während der 3-minütigen Hyperventilation 20' p.I. zeigte sich bei 22 der Probanden eine relative Vermehrung der Frequenzen des Theta-Bandes zu denen des Alpha-Bandes, was sich im Absinken des Index ausdrückte. In 4 Fällen war der Abfall sehr ausgeprägt: 0,65, 0,75, 0,79 (Abb. 17), 1,02; sie lagen also im Bereich der "mittelgradig allgemeinveränderten Ruhe-EEG's", was auch optisch aus der vorherrschenden Theta-Tätigkeit zu ersehen war.

Diskussion der Ergebnisse

Die Frage nach dem Wert des Tolbutamidtests mit gleichzeitiger EEG-Ableitung zur Differenzialdiagnose der Krampfleiden führt zu folgendem Ergebnis:

Von 45 Patienten mit epileptischen Krampfleiden zeigen 3 die für Epilepsie "typischen" S/W-Muster, 1 Patient sharp waves und 4 Patienten Gruppen und Serien langsamer Wellen im Theta/Delta-Bereich. Das erste Auftreten dieser Veränderungen ist so kurz nach Injektion von Tolbutamid, daß es mit den tiefsten Blutzuckerwerten, die durchschnittlich in der 37. Minute zu beobachten sind, nicht in Zusammenhang gebracht werden kann.

Da denkbar wäre, daß eine spezifische Drogenwirkung des Rastinon für das frühe Erscheinen der Anomalien verantwortlich sein könnte, wurde eine Kontrolluntersuchung bei 25 gesunden Probanden durchgeführt: spontan traten in keinem Fall EEG-Veränderungen auf.

Es kam in keinem der Versuche zu Krampfanfällen.

4 Patienten mit Inselzelladenomen zeigten unter Tolbutamidbelastung schwere EEG-Anomalien, die als langsame Rhythmen im Delta- und Subdelta-Bereich imponierten. 2 der Patienten kamen 20 Minuten p.I. kurzzeitig ins Koma; durch sofortige

intravenöse Applikation von Glucose ernalten sich die Kranken innerhalb von Sekunden, das EEG normalisierte sich. Eine Patientin mit einem kleinzelligen Karzinom des Pankreas zeigte bei der Tolbutamidprovokation mit sehr hohem Nüchternblutzucker keinerlei Veränderung. Während eines Spontan-EEG's traten jedoch schwere Anomalien in Form von 2 - 8 c/s Delta- und Subdelta-Gruppen auf, außerdem zahlreiche steile Formen (sog. triphasische Wellen). Dies deckt sich mit der Erfahrung, daß nicht alle Insulinome jederzeit provozierbar sind.

Zur Sicherung der Diagnose "Epilepsie" ist die Tolbutamidprovokation mit gleichzeitiger EEG-Ableitung in geringem Maße geeignet. Das Auftreten "typischer" S/W-Muster bei rund 9 % und die für Epilepsie völlig uncharakteristischen Gruppen und Serien im Theta/Delta-Bereich, die keinerlei Zuordnung zu einem bestimmten Anfallsleiden haben, bei weiteren 9 % der Anfallskranken, rechtfertigen nicht den verhältnismäßig hohen Aufwand des Tests. In keinem unserer Fälle ist es wahrscheinlich, daß sog. Anfallsmuster durch die Hypoglykämie provoziert wurden. Es ist möglich, daß sie zufällig auftraten.

Zur Erkennung von Inselzelltumoren und zur Differenzialdiagnose gegenüber epileptischen Anfallsleiden stellt der Tolbutamidtest mit EEG-Ableitung eine wesentliche Hilfe dar. Hypoglykämieanfälle werden nicht selten als Krampfanfälle verkannt. Von unseren 5 Patienten hatten 2 Rezidive, von den restlichen 3 wurden 2 als "Epilepsie" und einer als "Psychose" fehldiagnostiziert. Der Anstieg des Seruminsulins nach Gabe von Tolbutamid bis auf des 20-fache des Normalwerts gibt einen sicheren Hinweis auf das Bestehen eines organischen Hyperinsulinismus.

Der besondere Vorteil der gleichzeitigen EEG-Registrierung liegt darin, daß sich eventuell eintretende komatöse Zustände vorher im EEG durch zunehmende Verlangsamung "anmelden" und durch sofortige Glucoseinjektion der Eintritt des Komas verhindert und so eine schwerere Schädigung des Gehirns vermieden wird.

Bemerkenswert sind die relativ hohen Blutzuckerwerte bei denen in dieser Gruppe von Patienten die ersten EEG-Anomalien auftreten. In der Gruppe der Anfallskranken und der gesunden Probanden konnten bei teilweise niedrigeren Werten (18 Patienten, Tiefstwerte von 30 - 45 mg %) keine Veränderungen beobachtet werden. Dies weist auf die cerebrale Vorschädigung der Patienten mit Inselzelltumoren hin. Bei einem Kranken traten nach operativer Entfernung des Insulinoms in Normoglykämie generalisierte epileptische Krampfanfälle auf: Zeichen eines resultierenden Dauerschadens aus der Vorschädigung einer lange bestehenden Nährstoffmangelhypoxydose.

Ein neuer Beitrag zur konservativen Therapie des Organischen Hyperinsulinismus stellt die Behandlung mit Diazoxide dar. Die Tolbutamidprovokation eines Patienten unter Diazoxide ergab schwankende Blutzuckerwerte, die aber immer im Normbereich lagen. Die EEG-Ableitung war dabei normal.

Die intervallanalytische Auswertung der EEG's von 25 Normalpatienten mit induzierter Hypoglykämie ergab in Einzelfällen mit dem Blutzucker abfallende Alpha/Theta-Indexwerte, es besteht aber keine statistische Signifikanz. Die Schwankungen im Normbereich des Alpha/Theta-Index scheinen von zu vielen äußeren Einflüssen abhängig zu sein (Anspannung, Ermüdung).

In der Hyperventilation kam es bei 4 Probanden zu starkem Absinken des Alpha/Theta-Index im Unterschied zu der Gruppe von 25 Probanden bei Hyperventilation im Ruhe-EEG.

III. Zerebrale Herdsymptome während Hypoglykämien.

Bei der Durchsicht beschriebener Fälle hypoglykämischer Zustandsbilder fällt neben dem klassischen, nicht focalen Bild der diffusen Stoffwechselstörung eine focale Komponente auf, die wie die normale hypoglykämische Episode durch Zufuhr von Glucose rückgängig gemacht werden kann.

1. In klinischen Arbeiten werden in großer Zahl Herdsymptome, die in Hypoglykämie vorkommen können, beschrieben. 1927 und

1928 haben RAVID, AHSE und Mitarbeiter sowie MILLER beobachtet, daß in der Hypoglykämie Halbseitenlähmungen auftreten können. GARLAND sah zentrale Sehstörungen wie Chromatopsie, Makro- und Mikropsien, Verzerrtsehen sowie auch passagere oder bleibende Blindheit. AITA beschreibt daneben noch Hemi-anopsie und Diplopie. Auch athetotische und choreatische Bewegungsstörungen, akinetische Bilder und zerebelläre Ataxie sollen vorkommen (AITA, TODD). GAUTIER-SMITH beobachtete isolierte, rezidivierende Ertaubung. Hemiplegie, mit und ohne Aphasie, die nicht selten rezidivieren, können die Diagnose auf ein intermittierendes cerebrales Ischämiesyndrom lenken (PORTNOY). Verwechslung mit einem apoplektischen Insult liegt nahe, wenn keine Anwendung von Insulin in Erfahrung gebracht werden kann oder die Hypoglykämie endogenen Ursprungs ist, der Patient sich in dem für Schlaganfall typischen Alter befindet und wenn die Hemiparese das einzige Symptom der hypoglykämischen Reaktion ist. In einer Studie von 91 Fällen von Hyperinsulinismus wurden zuerst vier als cerebrovaskulärer Insult diagnostiziert, bevor die wirkliche Ursache der Krankheit erkannt wurde (BRIEDDAHL und PRIESTLEY). Auch die in Hypoglykämie häufig auftretenden cerebralen Anfälle können focaler Art sein. Neben Dämmerattacken oder Uncinatus fits (GARLAND) kann es auch zu Jackson-Anfällen kommen.

Allerdings ist nicht sicher geklärt, in welchem Ausmaß alte Kontusionsherde manifest werden können.

Durch klinische Beobachtungen an Patienten angeregt, die auf Grund arteriosklerotischer Gefäßprozesse und wegen Entwicklungsanomalien des circulus Willisii locale Ausfälle zeigten, lieferten MEYER und PORTNOY 1958 eine Erklärung für solche Befunde: sie unterbanden bei Affen und Katzen die A. cerebri media und gaben den Tieren reichlich Zeit zur Erholung. Eine Woche nach dem Verschuß zeigten sie kein oder nur mehr geringes funktionelles Defizit. Dann wurden die Tiere hohen Insulindosen ausgesetzt. Die Hypoglykämie verursachte nun wieder deutliche Ausfälle in den dem Gefäß gegenüberliegenden Gliedmaßen, führte zu Hemiparese und zu

Jackson-Anfällen, die von der gelähmten zur homologalen Seite übergriffen und denen Hemiplegie folgte. Durch Glucosezufuhr i.V. war sofortige Verbesserung zu verzeichnen. Bei exzessiver Insulingabe erholten sich die Tiere jedoch nur teilweise.

In einer weiteren Versuchesserie wurde nach Verschluss der A. cerebialis med. ein möglichst guter Kollateralkreislauf wiederhergestellt und so in der Hemisphäre wieder annähernd normale Bedingungen erreicht. Nach Insulingabe zeigten sich EEG-Veränderungen im Sinne einer Verlangsamung und Amplitudenabnahme schneller Aktivität, die normalerweise in dem ischämischen Bezirk aufgefallen war. Einige Tiere produzierten 30 - 45 Minuten nach der Insulingabe Spike-Aktivität. Auch durch Senken des Blutdrucks oder Reduktion des Sauerstoffangebots konnte bei ligierter A. cerebri med. ein wiederholt auftretendes focales neurologisches Defizit erzeugt werden.

Interessanterweise erzielten FARIS und POSER ebenfalls bei Verschluss der A. cerebri media bei Hunden dieselben Resultate wie PORTNOY und MEYER. Hier war es jedoch Hyponatraemie, die nach Erholung von den neurologischen Ausfallserscheinungen wieder Hemiparesen hervorrief, die durch Zufuhr von Na-Ionen sofort zurückgingen. Sie diskutieren das häufige Zusammenreffen von cerebrovaskulärer Insuffizienz und Hyponatraemie durch Einnahme saluretischer Drogen als mögliche Ätiologie für solche focalen Symptome.

EPSTEIN und LENNOX beobachteten bei der EEG-Untersuchung von Hunden mit ligierter A. cerebri media langsame Frequenzen über der betroffenen Hemisphäre. In den Schädelableitungen war die Kurve über den frontalen und temporalen Gebieten abgeflacht, bei ausgedehnten Läsionen über der ganzen Hemisphäre. Nach 2 - 3 Wochen wurde das Kurvenbild symmetrischer und die flachen Potentiale teilweise durch hohe, langsame Wellen ersetzt. Diese Befunde entsprechen den bekannten Kurvenbildern in der Klinik.

BERGMANN, der 3 Fälle von hypoglykämischem Koma nach Sulfonyl-

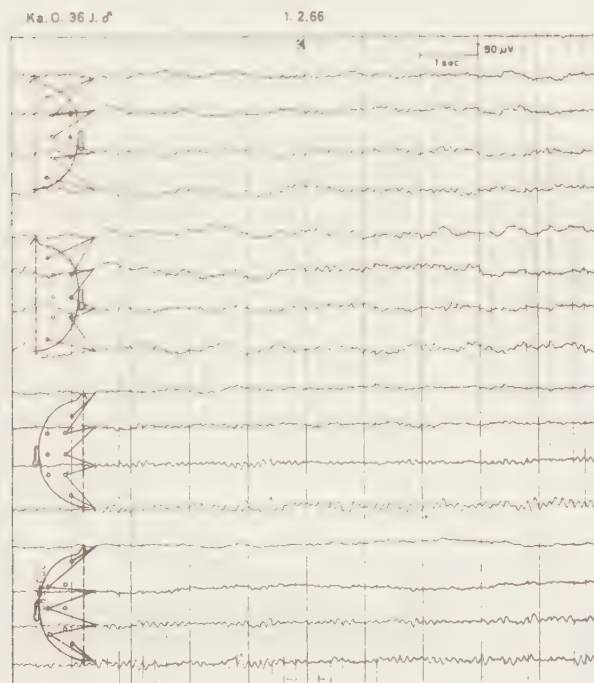
harnstofftherapie miteilte, erwähnte focale neurologische Zeichen als besonderes Charakteristikum dieser Hypoglykämien. Viel wahrscheinlicher ist jedoch, daß bei dem beobachteten Fall eine cerebrale vaskuläre Insuffizienz für die neurologischen Ausfälle verantwortlich war,

das Auftreten einer Hypoglykämie bei latenter vaskulärer Insuffizienz kann sich nicht immer in klinisch faßbaren Herdsymptomen manifestieren: das Schwanken des cerebralen Funktionszustandes kann sich mitunter allein im EEG ausdrücken.

2. Eigene Beobachtungen

1. Fall

Bei einem 36-jährigen Kranken (K.O.) mit einem posttraumatischen Karotisverschluss rechts (Abb. 18) entwickelte sich auf dem Boden eines erheblichen Alkoholismus neben einer Fettleber



Langsame Hinter-
grundtätigkeit
über der rechten
Hemisphäre.
Abb. 18

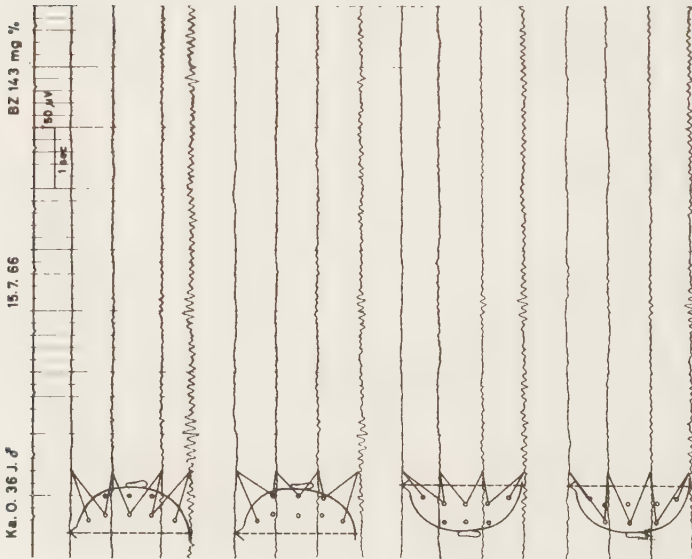


Abb. 19. Normalisierung des EEG's ein halbes Jahr später

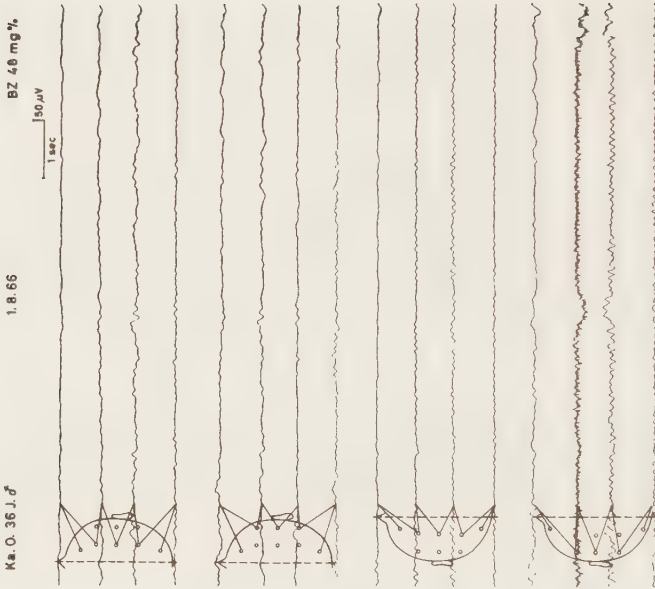


Abb. 20. In leichter Spontanhypoglykämie werden die lokalisierten Anomalien wieder deutlich.

eine chronische Pankreatitis, in deren Verlauf es immer wieder zu Spontanhypoglykämien kam. In Normoglykämie hatte sich das EEG-Bild 4 Monate nach Auftreten des Verschlusses normalisiert. (Abb. 19). Bei Blutzuckerabfall auf 45 mg % traten wieder deutliche lokalisierte Anomalien zutage (Abb. 20), ohne daß sich an dem neurologischen Befund einer spastischen Hemiparese eine Änderung ergeben hätte. Außerdem zeigte der Patient die vegetativen Begleiterscheinungen der Hypoglykämie.

2. Fall

Ein 49-jähriger Kranker litt seit einem Jahr an "Anfällen" im Abstand von etwa 4 Wochen. Dabei kam es plötzlich zu Drehschwindel, dessen Richtung nicht ermittelt werden konnte, und zu einem Tonusverlust der Beine. Die Sprache war lallend, die Bewegungen ausfahrend. Angiographisch fand sich der Verdacht auf eine Vertebralisstenose bestätigt.

Ein Jahr später nahm der Patient abends, aber im nüchternen Zustand, seine Tagesration oraler Antidiabetika ein. Anschließend trank er noch eine Flasche Wein. Am Folgetag erwachte er mit heftigem Drehschwindel. 2 Stunden später wurde er in bedrohlichem Zustand in die Klinik eingeliefert. Die Sprache war bulbär, es bestand ein grobschlägiger Horizontalnystagmus mit rotatorischer Komponente. Außerdem wurde eine erhebliche Ataxie und eine Tetraspastik festgestellt.

Da als wesentlichster Laborbefund ein Blutzucker von 46 mg % festgestellt wurde, bekam der Patient 50 ml einer 50 %igen Glucoselösung verabreicht. Nach 2 Minuten war die Sprache wieder deutlich, der Drehschwindel vorbei. Kurze Zeit später war auch die Tetraspastik nicht mehr nachweisbar.

3. Fall

Bei einer 27-jährigen Krankenschwester, die sich abends zu hohe Dosen von Depotinsulin spritzte und des öfteren morgens mit einer Hemiparese rechts erwachte, konnte angiographisch kein Gefäßverschluß nachgewiesen werden. Nach Reduktion der abendlichen Insulindosen traten keine Hemiparesen mehr auf.

Mit einem unauffälligen Karotisangiogramm ist jedoch die vaskuläre Genese der Hemiparese noch nicht ausgeschlossen, da sich die diabetische Gefäßerkrankung in angiographisch nicht mehr erfassbaren Bezirken abspielen kann.

Diese Beobachtungen gaben den Anlaß, das EEG bei Kranken mit lokaler Mangeldurchblutung während eines Tolbutamidtests zu kontrollieren (s.v. KOILMANNSBERGER und KUGLER). Der Test war aus verschiedenen klinischen Gründen indiziert. Die Diagnose war:

Posttraumatische Karotisthrombose (Abb. 21 und 22)	3 Patienten
Karotisverschlüsse auf dem Boden einer allgemeinen obliterierenden Angiopathie (Abb. 23 und 24)	2 Patienten
Teilverschluß der A. cerebri med. wahrscheinlich embolischer Natur	1 Patient

Von den 6 Kranken hatte einer außer einer kurzdauernden Synkope keine neurologischen Ausfallerscheinungen. Bei einem Patienten bildete sich die Hemiparese innerhalb von 4 Monaten vollständig zurück, die übrigen hatten 1/2 Jahr später noch mehr oder weniger starke Hemiparesen.

Zur Zeit des Tests war bei diesen Patienten das EEG bei normalen Blutzuckerwerten ohne pathologischen Befund.

3. Ergebnisse

Die Patienten bekamen 20 mg Rastinon pro kg Körpergewicht verabreicht. Es zeigte sich, daß unter der Rastinon-Hypoglykämie 20 - 30 Minuten nach Injektion deutliche focale Veränderungen in der Region der cerebralen Minderdurchblutung waren. Es kam jedoch zu keinen neurologischen Ausfällen oder zu einer Zunahme bereits bestehender Folgeerscheinungen des Gefäßverschlusses.

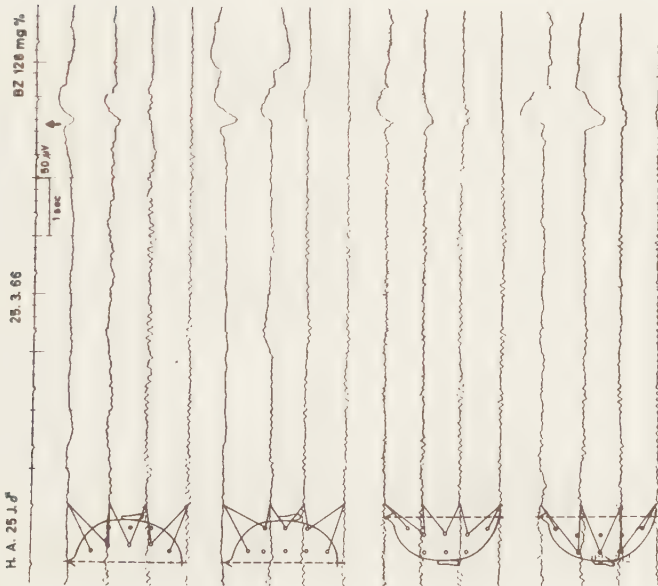


Abb. 21. Patient mit posttraumatischer Karotisthrombose. Spontan-EEG im Normbereich.

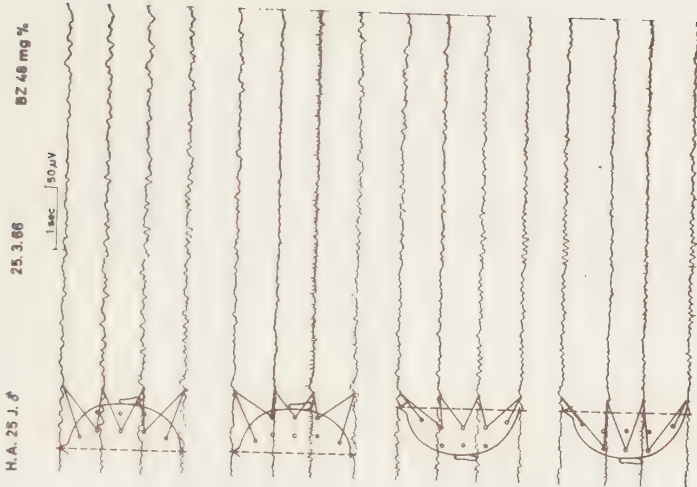


Abb. 22. Nach Tolbutamid diffuse Theta-Überlagerung über der rechten Hemisphäre.

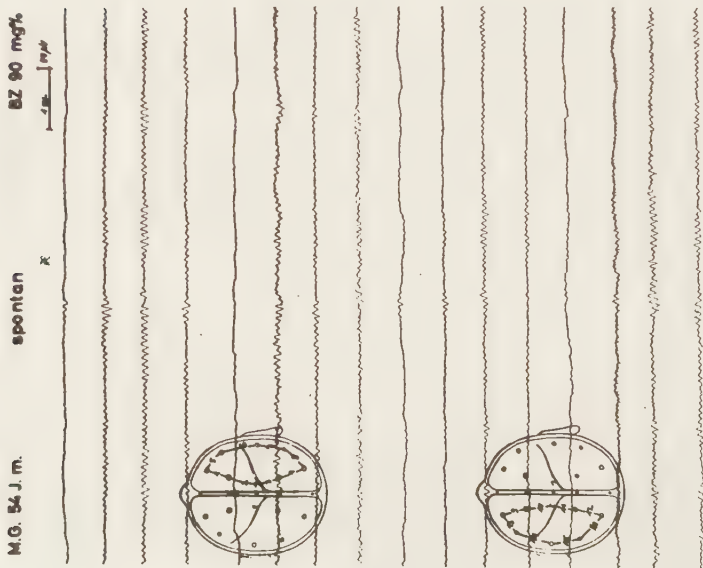


Abb. 23. Patient mit Karotisverschluß links bei generalisierter obliterierender Angiopathie. Spontan-EEG normal.

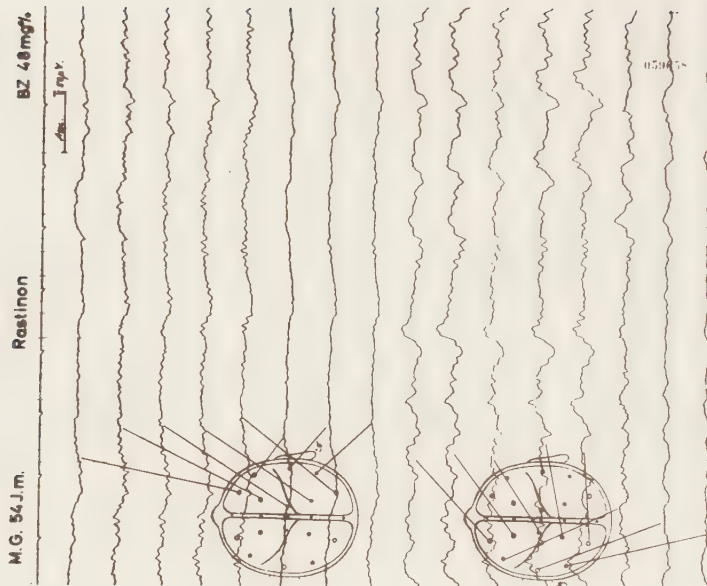


Abb. 24. Nach Tolbutamid starke Verlangsamung über der linken Hemisphäre. Nicht ganz artefaktfrei!

Nach Glucosegabe verschwanden die Herdsymptome im EEG innerhalb von 20 - 30 Sekunden und das ursprüngliche Kurvenbild war wiederhergestellt.

Die Blutzuckerwerte sanken nie unter 45 - 50 mg % (Bestimmung nach HAGEDORN-JENSEN).

Klinisch traten keinerlei vegetative oder psychische Störungen auf, die auf eine Hypoglykämie hindeuteten.

D. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die intervallanalytische Auswertung von EEG'S im Routinebetrieb ergibt deutlich abgegrenzte Alpha/Theta-Indexbereiche für Normal-EEG's, sowie leicht-, mittel- und schwer-allgemeinveränderte Ableitungen. Eine Zwischenstellung nehmen die unregelmäßigen, nicht sicher pathologischen EEG's ein: sie reichen sowohl in den Bereich der normalen als auch in den der pathologischen Indexwerte.
Ungeeignet für die intervallanalytische Auswertung sind flache Norm-EEG's und Ableitungen mit verlangsamtem Alpha-Rhythmus.
2. Das EEG während tolbutamidinduzierter Hypoglykämie ist zur Provokation der für Epilepsie "typischen" Wellenformen und damit zur Diagnose cerebraler Krampfleiden nicht geeignet.
3. Es leistet große Hilfe in der Diagnostik des organischen Hyperinsulinismus. Die EEG-Registrierung erlaubt uns vor Eintritt der Bewußtseinstörung den Glucosemangel früh zu erkennen und durch Glucoseinjektion eine weitere Schädigung des Gehirns durch Hypoglykämie zu vermeiden.
4. Die intervallanalytische Auswertung der EEG's von Normalpersonen ergibt in Hypoglykämie kein statistisch signifikantes Absinken des Alpha/Theta-Index mit dem Blutzucker. Im Unterschied zur Hyperventilation ohne Tolbutamid kommt es bei Hyperventilation unter induzierter Hypoglykämie vereinzelt zu starkem Abfall des Alpha/Theta-Index.
5. Focale Ischämien nach Gefäßverschlüssen manifestieren sich unter induzierter Hypoglykämie als elektroencephalographische Herdsymptome im Bereich der cerebralen Minderdurchblutung. Glucosegabe stellt das normale Kurvenbild innerhalb von 20 - 30 Sekunden wieder her.

Herrn Privatdozent Dr. med. Franz Mittelbach danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Dr. med. Annemarie Kollmannsberger gilt mein ganz besonderer Dank. Sie hat mir während des ganzen Verlaufs der Arbeit in allen auftauchenden Fragen und Schwierigkeiten unermüdlich Hilfe geleistet.

Bei Herrn Dr. med. Peter Bottermann bedanke ich mich für die erste Abbildung und die Insulinwerte aus seinem Labor.

LITERATURVERZEICHNIS

- AITA, J.: Neurologic manifestations of general diseases
Charles Tomas, Springfield 1964
- APPEL u. Mitarbeiter: General nervous system changes produced by insulin. Amer.J.Psychiatr. 98,397 (1939)
- ASHE, B.I., B.O. MOSENTHAL u. G.GINSBERG: Hypoglycemia with and without insulin, with and without Symptoms.
J. Lab. clin. Med. 13 (1927) 109
- BANTING, F.G. u. BEST, C.H.: Internal secretion of the pancreas. J. Lab. & Clin. Med. 7,251 (1922)
- BARRIS, R.W.: Pancreatic adenoma associated with neuromuscular disorders. Ann. Int. Med. 38,124 (1953)
- BAUMGARTEN, F., R. KIELMANN u. A. SCHRADER: Spezielle Bestimmungen der Blutglucose im Insulincoma.
Klin. Wschr. 38, 724 (1960)
- BERGMANN, H.: Hypoglycemic coma during sulfonylurea therapy
Acta med. scand. 177 (1965) 287
- BODECHTEL, G.: Der hypoglycämische Schock und seine Wirkung auf das ZNS. Dtsch.Arch.klin.Med. 175,188 (1933)
- BODECHTEL, G. u. F. ERBSLÖH: Das Diabetikergehirn in der Insulinhypoglycämie. In Henke-Lubarsch, Hdb. d. spez. Anat. u. Hist. 1958 bd XIII 2/B
- BONNET, T.H. u. MALPERTUY, G.: Electroencephalographic, biochemical and clinical correlations during the course of therapeutic insulin comas. EEG & Clin. Neurophysiol. 7,151 (1955)
- BOUCHE, G.: Epilepsie et hypoglycémie. Le scalpel 57 (1933)
- BOUDIN, G., A. LAURAS et R. LABET: Les encéphalopathies des Hypoglycémies spontanées. World Neurologie 2,849 (1961)
- BRAZIER, M.A.B., FINESINGER, J.E. and SCHWAB, R.S.: Characteristics of the normal EEG. III. The Effect of varying blood-sugar levels on the occipital cortical potentials in adults during hyperventilation. J. Clin. Invest. 23, 319 (1944)
- BREIDAHL, H.D., J.T.PRIESTLEY u. E.H.RYNEARSON: Clinical aspects of Hyperinsulinism. J.A.M.A. 160,198(1956)
- CAMPBELL, W.R. u. FLETCHER, A.A.: The blood sugar following insulin administration and the symptom-complex of hypoglycemia. J.Metab.Res. 2,637 (1922)

- CORVILLE, C.B.: Late cerebral Changes incident to severe Hypoglycaemia. A.M.A. Arch. of Neurol. 78,1 (1957)
- CRAIN jr. E.L. u. G.W. THORN
Medicine 28, 427 (1949)
- DAVIS, P.A.: Effect on EEG of changing the blood sugar level
Arch.Neurol.Psychiat. Chicago 36,331 (1936)
- DAVIS, H. und WALLACE, W. : Factors affecting changes produced in Electroencephalogram by standardised hyperventilation. Arch.Neurol.Psychiat. 47,606(1942)
- DERRA, E. u. C. SCHMIDT: Spontanhypoglycaemie und Pankreasinseltumor. Dtsch.med.Wschr. 274 (1948)
- DRAKIN, D.L. u. RADVIN, J.S.: The mechanisms of convulsions in insulin hypoglycemia.
Amer.J.Physiol. 118,174 (1937)
- EPSTEIN, J.A. u. M.A.LENNOX: Elektroencephalographic study of experimental cerebrovascular occlusions.
EEG Clin. Neurophysiol. 1,491 (1949)
- FARIS, A.A. and POSER, C.M.: Experimental production of focal neurologic deficit by systemic hyponatremia.
Neurology, Minneapolis 14, 206 - 11 (1964)
- FINLEY, K.H. u. C.H.BRENNER: Histologic evidence of the damage to the brain in monkeys treated to insulin and metrazol. Arch.of Neurol. 45, 403 (1941)
- FLÜGEL, K.A.: Morphologische Variabilität des Hirnstrombildes unter Hyperventilation.
Fortschr.Neurol.Psychiat. 34,296 (1966)
- FRERICHS, H., C. CREUTZFELDT u. W. CREUTZFELDT: Klinische Beobachtungen und experimentelle Befunde bei der Behandlung des Hyperinsulinismus mit Diazoxide.
Verh.d.dtsch.Ges.f.inn.Med. 73,1086 (1967)
- FROESCH, E.R., H.BÜRG, W.ZIEGLER, P.BALLY u.A.LABHART:
Zur Pathogenese der tumorbedingten Hypoglykämie ohne Hyperinsulinismus.
Schweizer Med. Wschr. 93,1250 (1963)
- GARLAND, D.H.: Endogenous hypoglycemia. Brain 81 (1958) 485
- GAUTIER-SMITH, P.C.: Clinical aspects of hypoglycemia.
In: Biochemical aspects of neurological disorders by CUMINGS J.N. u. M.KREMER: 159 Blackwell scientific Publ. Oxford 1965
- GEIGER, A., Y.KAWAKITA u. S.S.BARKULIS: Major pathways of glucose utilisation in the brain.
J. Neurochem. 5,323 (1960)

- GIBBS u. GIBBS: Atlas of Electroencephalography III. Neurological and psychiatric Disorders.
Addison-Wesley Publ. Comp. 1964
- GIBBS, F.A., GIBBS E.L. and LENNOX, W.G.: Influence of blood sugar level on the wave and spike formation in petit mal epilepsy.
Arch. Neurol. Psychiat. Chikago 41, 1111 (1939)
- GIBBS, F.A. u. MURRAY, E.L.: Hypoglycemic convulsions
EEG and Clin. Neurophysiol. 6, 674 (1954)
- GIBBS, F.A., WILLIAMS, D. and GIBBS, E.L.: Modification of the cortical frequency spectrum by changes in CO_2 bloodsugar and O_2 . J. Neurophysiol., 3, 49 (1940)
- GOODWIN, J.E., KERR, W.K. und LAWSON
Bioelectric Responses in Metrazol and insulin shock
Am. J. Psychiat. 96, 1389 (1940)
- GOTTSTEIN, U., K.HELD, H. SEBENING u. G. WALPURGER: Der Glucoseverbrauch des menschlichen Gehirns unter dem Einfluß intravenöser Infusionen von Glucose, Glucagon und Glucose-Insulin. Klin. Wschr. 43, 965 (1965)
- GRAFE, E. u. KÜHNAU: Spontanhypoglycaemien und Hyperinsulinismus. In: Handbuch d. Inn. Medizin Bd. VII/2.
Springer 1956
- GRAHAM, zit. bei HOWLAND et al.: Dysinsulism, convulsions and coma due to islet cell tumor of the pancreas with operation and cure. J.A.M.A. 93, 674 (1929)
- GREEN, J.B.: The activation of electroencephalographic abnormalities by tolbutamide-induced hypoglycemia.
Neurology, Minneapolis 13, 192 (1963)
- HARRIS, S.: Hyperinsulinism and dysinsulism.
J.A.M.A. 83, 729 (1924)
- HEPPENSTALL, M.E.: The relation between the effects of the blood sugar levels and hyperventilation on the EEG
J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. 7, 112 (1944)
- HEPPENSTALL, M.E. and HILL, D. zit. in HILL u. PARR: Electroencephalography, a symposium of its various Aspects
Macdonalds, London 1963
- HERTZ, H. u. WULFF? M.H.: Intravenous insulin as a method to produce abnormal EEG's in Epileptics.
Acta psychiat. 23, 257 (1948)
- HESS, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas.
Thieme, Stuttgart 1961
- HILL, D. and PARR, G.: Electroencephalographie - a Symposium on its various Aspects. Macdonald, London 1963

- HIMWICH, H.E.: Brain metabolism and cerebral disorders.
Williams & Wilkins Co. Baltimore (1951)
- HIMWICH, H.E., BOWMAN u. FAZEKAS: Brain metabolism during
the hypoglycaemic treatment of schizophrenia.
Science (Lancaster P.A.) 271 (1937)
- HIMWICH, H.E. u. LENNOX, W.G.: The cerebral circulation XIV
Arch. Neurol. 26, 719 (1931)
- HOAGLAND, H., HIMWICH H.E., CAMPBELL, F., FAZEKAS, I.F. u.
HADIDIAN, Z.: Effects of hypoglycemia and pento-
barbital sodium on electrical activity of cere-
bral cortex and hypothalamus (dogs).
J. Neurophysiol. 2, 276 (1939)
- HOEFER, P.F.A.: Convulsive states and coma in cases of islet
cell adenoma. Amer.J.Psychiat. 102,486 (1946)
- HÖPKER, W.: Die Wirkung des Glucosemangels auf das Gehirn.
Georg Thieme Verlag Leipzig 1954
- HÖPKER, W.: Hypoglykämische Ganglienzellveränderungen.
Ztschr.f.klin.Med. 148, 448 (1951)
- JACCHIA u. FATTOVITCH: Le variazioni glicemiche e gli
squilibri del sistema glicoregolatore negli
epilettici. Minerva Medica 517 (1932)
- KATSCH, G. u. M. GULZOW: Die Krankheiten der Bauchspeichel-
drüse. In: Handb.d.inn.Med. 4.Aufl. Bd. III/2
Springer-Verlag
- KNAUFF, H.G.: Die tiefe Hypoglykämie und ihre Folgen für
das ZNS. MHW 108, 2483 (1966)
- KOLLMANN-SBERGER, A. u. J. KUGLER: Zerebrale Herdsymptome
während Hypoglykämien.
Münchener med. Wschr. 109, 2222 (1967)
- KOZHENNIKOV, V.A.: Some Methods of automatic measurement of
The EEG. EEG klin. Neurophysiol. 10, 259 (1958)
- KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart 1966
- KUSCHINSKY, G. u. LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharma-
kologie. Thieme, Stuttgart 1966
- LOPEZ-KRÜGER u. DOCKERTY: Tumors of the islets of Langer-
hans. Surgery, 85,495 (1947)
- LOPEZ-KRÜGER: Tumores de los Islotes de Langerhans.
Santiago de Chile 1946

- LAWRENCE, R.D., A. MEYER u. S. MEVIN: The pathological changes in the brain in fatal hypoglycemia.
Quart.J.Med. NS 11, 181 (1942)
- LENNOX, W.G. zit. bei FAGNIEZ, P.: Question of existence of epilepsy due to hypoglycaemia.
Presse méd. 41, 876 (1933)
- LOWBEER, L.: Amer. J. clin. Path. 35, 233 (1961)
- LUQUET, P. u. J. PARRAT: Correlation entre le taux de glycémie et le tracé EEG.
EEG & Clin. Neurophysiol. 1, 123 (1949)
- MARKS, V. u. F.C. ROSE: Hypoglycaemia.
Blackwell Scientific. Publ. Oxford (1965)
- METER, W.G., OWENS, H. u. HIMWICH, H.: Cortical and rhinencephalic electrical Potentials during hypoglycemia. Arch.Neurol.Psychiat. 80, 314 (1958)
- MEYER, J.S. and GOTOH, F.: Metabolic and electroencephalographic effects of hyperventilation.
Arch.Neurol. 3,539-552, 1960
- MEYER, I.S. and PORTNOY, H.D.: Localized cerebral hypoglycemia simulating stroke,
Neurology, Minneapolis 8, 601 (1958)
- MEYTHALER, F. u. E. KÜHNLEIN: Zur Klinik der Inselzelladenome. Dtsch.med.Wschr. 437 u. 495 (1953)
- MEYTHALER, F. u. E. KÜHNLEIN: Der hypoglycaemische Symptomenkomplex. In: Klinik der Gegenwart Bd. III 365 f
Urban & Schwarzenberg 1956
- MILLER, W.C. u. J.H. TRESCHER: Amnesia, epileptiform convulsive seizures and hemiparesis as manifestations of insulin shock. Amer.J.med.Sci. 174,435 (1927)
- MORUZZI, G.: Action de l'hypoglycémie insulinaire sur l'activité électrique spontanée et provoquée de l'écorce cérébrale.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 128, 1181 (1936)
- MOSOWICH, A. and ETCHEPAREBORDA, J.: The role of oral hypoglycemic agents as activators in the epilepsy with spike and wave EEG patterns.
Excerpta medica 37,245 (1961)
- MOSS? N.H. u. J.E. RHOADS: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas. In: J.M. HOWARD and G.L. JORDAN: Surgical diseases of the pancreas.
Lippincott, Philadelphia 1960
- MULDER, D.W. u. J.G. RUSHTON: Hyperinsulinism: rare cause of Epilepsy. Neurology 9, 288 (1959)

- OPITZ, E.: Energieumsatz des Gehirns unter aeroben und anaeroben Bedingungen.
3. Moosbacher Kolloquium Heidelberg (1952)
- OSTERTAG, B.: Hirnbefunde bei Insulinvergiftungen und deren Entstehung. Zbl. Neur. 96, 249 (1939)
- PENTSCHEW, A.: Intoxikationen. In: Henke-Lubarsch, Hdb.d.spez. Anat. u. Hist. 1958 Bd. XIII 2/B
- PORTNOY, H.D.: Transient "ischemic" attacks produced by carotid stenosis and hypoglycemia.
Neurology, Minneapolis 15, 830 (1965)
- RAVID, J.M.: Transient insulin hypoglycemic hemiplegias.
Amer.J.med.Sci. 175, 756 (1928)
- REGAN, P.F., BROWNE-MAYERS, A.N. u. EVARTS, E.N.:
EEG, frequency analysis and consciousness:
a correlation during insulin induced hypoglycemia.
EEG & Clin. Neurophysiol. 7, 436 (1955)
- RICHARDSON, J.C. u. F.M. HILL: Neurologic diagnosis of pancreatic islet cell adenoma with Hyperinsulinism.
Neurology 7, 793 (1957)
- ROSS, J.S. u. L.H.LOESER: EEG findings in essential hypoglycemia. EEG & Clin. Neurophysiol. 3, 141 (1951)
- RUNGE, T.M. u. GILBERT, J.T.: Insulinoma simulating Epilepsy.
Neurology 7, 870 (1957)
- SCHLEUSSNIG, H., H. SCHUHMACHER: Grobhirnschädigung im Verlauf eines Diabetes mellitus.
Dtsch.Arch.klin.Med. 176, 45 (1934)
- SCHULTE, W.: Epilepsie und Randgebiete in Klinik und Praxis.
Lehmann-Verlag München 1964
- SCHOLZ, W.: Histolog. und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschl. Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen
Arch.f.Psychiatr.u.Z.Neur. 181, 621 (1949)
- STRUGHOLD, H.: Atmung und Wirkstoffe.
Luftfahrtmed. Abh. 2, 192 (1938)
- THIEBAUT, F., F. ROHNER u. A. WACKENHEIM: Contribution à l'étude electroencephalographique des syndromes endocriniens. EEG&Clin. Neurophysiol. 10,1 (1958)
- TODD, J., A.D. COLLINS, F.R.R. MARTIN u. K.E. DEWHURST:
Mental symptoms due to insulomata.
Brit.med.J. 5308, 829 (1962)
- TÜBEL, F.: Über eigenartige Hirnschädigungen durch Depotinsulin bei Hunden. Arch.f.Psychiatr.u.Z.Neur. 180, 569 (1948)

- VOLPE, R. et al.: Evidence favoring the sarcomatous origin of an insulin-like substance in a case of fibrosarcoma with hypoglycemia. *Amer.J.Med.* 38, 540 (1965)
- VISSER, S.L.: Hypoglycaemic (Tolbutamide) provocation compared with the Bemegride provocation method. *EEG & Clin. Neurophysiol.* 24, 95 (1968)
- WHIPPLE, A.O.: The surgical therapy of Hyperinsulinism. *J.Internat.Chir.* 3, 3 (1938)
- WILSON, W.P. u. M. SHORT: The relationship of glucagon and EEG patterns in Hypoglycemia. *J.Psychiat.Res.* 3, 99 (1965)
- YANNET zit. bei FABRYKANT, M. u. M. BRUGER: Dynamics of the hypoglycemic reaction. *Amer.J.med.Sci.* 216, 84 (1948)
- ZIEGLER, D.K. and J. PRESTHUS: *EEG clin. Neurophysiol.* 9, 523 (1958)
- ZISKIND, E. and BOLTON, R.: Insulin hypoglycaemia in epilepsie. *Arch. Neurol. Psychiat. Chicago* 36, 331 (1936)

LEBENS LAUF

Peter Holzer

5. Juli 1943 geboren in München, als 3. Kind von
Dr. jur. Siegfried Holzer und seiner
Ehefrau Karolina, geb. Blaas
- 1949 - 1953 Besuch der Volksschule in München
- 1953 - 1962 Besuch des Hum. Gymnasiums in München
- Juli 1962 Abitur im Wilhelmsgymnasium in München
- November 1962 Beginn des Medizinstudiums in München
- Oktober 1963 Vorphysikum in München
- Februar 1965 Physikum in München
- Sommer 1965 Studium und Famulatur in Montpellier
(Frankreich)
- Sommer 1966 Famulatur in Whitby/Ontario
(Kanada)
- November 1966 Beginn der vorliegenden Dissertations-
arbeit
- Februar 1969 Abschluß des Studiums mit der ärztlichen
Prüfung

